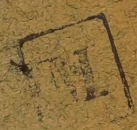
Thesis AMSTERDAM 1922

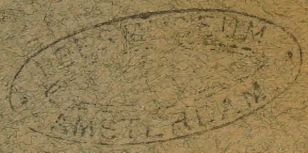
3397

KALKSTOF EN TUBERCULOSE

DOOR

S. POLIAKOFF.





5397

KALKSTOF EN TUBERCULOSE

M

LEESMUSEUM
AMSTERDAM

KALKSTOF EN TUBERCULOSE

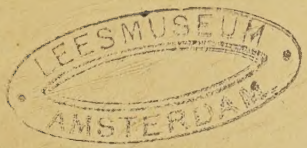
PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. J. K. A. WERTHEIM SALOMONSON, HOOGLEERAAR IN DE FAKULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 13 JUNI 1922, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR,

DOOR

SAMUEL POLIAKOFF

GEBOREN 1 MEI 1895 TE AMSTERDAM.



Aan mijne Ouders.

In deze bladzijden, die dit proefschrift voorafgaan, wil ik mijn dank betuigen aan allen, die hebben medegewerkt aan mijn wetenschappelijke en praktische opleidig, in het bijzonder aan U, Hoogleeraren in de Medische en Natuur-philosophische faculteiten.

Met weemoed denk ik hierbij aan mijn overleden leermeesters Straub, Pel en Treub, wier lessen mij nog steeds levendig voor den geest staan.

Hooggeleerde Saltet, Gij hebt mij welwillend de gelegenheid verschaft, mijn proeven in Uw voortreffelijk ingericht laboratorium te verrichten, Gij hebt mij met raad en daad bijgestaan bij mijn onderzoek, en uit Uw rijke levenservaring heb ik veel geleerd. De jaren, gedurende welke ik in Uw laboratorium heb gewerkt, zullen mij steeds in aangename herinnering blijven.

Zeer geleerde Wolff, ook U ben ik veel verschuldigd. Uw ijver en werklust waren mij tot voorbeeld. Uw kennis stelde U steeds ten mijnen dienste en Uw aanmoedigingen waren voor mij een prikkel bij de bewerking van dit proefschrift. Uw hulpvaardigheid en vriendschappelijken omgang heb ik steeds gewaardeerd.

Zeer geleerde van den Bergh, de jaren, die ik als Uw assistent werkzaam was, behooren tot de leerrijkste van mijn studietijd. Van Uwe klinische ervaring en Uw synthetisch inzicht hoop ik nog veel voordeel te kunnen trekken.

Ten slotte betuig ik mijn dank aan allen, die mij behulpzam zijn geweest bij de bewerking van dit proefschrift.

Inleiding.

Terwijl het inademen van bepaalde stoofsorten gedurende langen tijd in het algemeen een nadeeligen invloed uitoefent op den toestand der luchtwegen, en speciaal het voorkomen der longtuberculose zou bevorderen, heerscht in de litteratuur van den laatsten tijd en ook bij de arbeiders en arbeidgevers in de kalkindustrie de meening, dat kalkstof verre van een ongunstigen invloed uit te oefenen, veeleer in gunstigen zin zou werken op aandoeningen der luchtwegen, met name op de tuberculose. Ziehier het uitgangspunt van het onderzoek in dit proefschrift neergelegd.

De volgende vragen dienden opgelost te werden:

1e. Is de bovenvermelde meening juist?

2e. Zijn nog andere stofsoorten bekend, die onschadelijk zijn voor, resp. gunstig werken op aandoeningen van de luchtwegen?

3e. Indien deze gunstige werking bestaat, waarop berust deze dan? Is zij specifiek?

4e. Zijn er andere wijzen mogelijk van kalktoedining met overeenkomstig resultaat?

De eerste vraag is slechts te beantwoorden met een statistiek, waaruit blijkt dat de aandoeningen der luchtwegen, met name tuberculose, in mindere frequentie voorkomen bij arbeiders in de kalkindustrie dan in andere vergelijkbare beroepen, of door een casuïstiek, waaruit blijkt, dat gevallen van goed geconstateerde aandoeningen der luchtwegen (tuberculose) gedurende en door het inademen van kalkstof tot stilstand resp. genezing zijn gekomen. Ten slotte zou het mogelijk zijn, dat nauwkeurige proeven op dieren de meening omtrent den gunstigen invloed van kalkstof waarschijnlijk maakten resp. bevestigden.

De vragen 2 en 3 voeren ons naar de uitgebreide litteratuur over de gevolgen van stofinhalatie. Het is haast ondoenlijk en van weinig nut volledig alles samen te vatten, wat hierover geschreven is. Ik zal mij slechts beperken tot datgene, wat van directe beteekenis is voor mijn onderzoek.

Vraag 4 heeft betrekking op de kalkstofwisseling en de werking van kalk in het menschelijk organisme speciaal voor zoover het de tuberculose betreft.

Statistische Gegevens.

In de oudere hygienische litteratuur vindt men zeer weinig vermeld over den gezondheidstoestand der kalkarbeiders. Poincaré verklaart, dat de hygiene dezer arbeiders nog niet is onderzocht: „Het is echter duidelijk, dat zij gedurende het vullen en leegmaken der ovens veel prikkelend stof in de longen krijgen." Ook in Eulenberg's handboek wordt weinig positiefs vermeld. Men acht het beroep ongezond, daar het gepaard gaat met de ontwikkeling van rijkelijke hoeveelheden stof en het uit andere beroepen, speciaal dat der steenhouwers, bekend was, dat stofinademing gevaarlijk is (Meinel, Hirt, e. a.). In 1888 verschijnt echter in de Berliner klinischen Wochenschrift een mededeeling, waarin de schrijver een soort onvatbaarheid constateert voor tuberculose bij de arbeiders in de kalkovens. Nauwkeurige gegevens omtrent morbiditeit en mortaliteit aan tuberculose ontbreken echter, terwijl op de uitvoerige theoretische beschouwingen later nog zal worden ingegaan. Kort hierop doet Grab mededeeling van statistische gegeven, die wegens hun belangrijkheid hier vermeld worden. Twee dorpen in Bohemen liggen aan weerszijden van een berghelling met gelijke economische en klimatologische verhoudingen. Terwijl de totale sterfte in Hlobutchep 20,6‰ der levenden bedraagt, sterven in Buttowitz 25,0‰. De sterfte aan tuberculose bedraagt in de beide plaatsen 1,5‰ rep. 3,4‰. Van de 100 sterfgevallen komen in Hlobutchep 7,5 op rekening van tuberculose en in Buttowitz 13,5.

De verhoudingen zijn dus zonder eenigen twijfel veel gunstiger t. o. v. de tuberculose in Hlobutchep dan in Buttowitz en Grab wijt dit aan de aanwezigheid van kalkovens in eerstgenoemde plaats.

Een dergelijke waarneming is in lateren tijd gedaan door Rénon. In een kleine plaats aan de Yonne werd de tuberculose, die aanvankelijk zeer veel voorkwam, zeldzaam nadat er kalkovens gebouwd waren. Ook Burcq had reeds in 1881 epgemerkt, dat de gezondheidstoestand bij de gipsarbeiders zooveel beter was dan bij de porceleinarbeiders. „Nos poussières sont douces, nous les crachons."

Aanvankelijk werden de mededeelingen van Halter en Grab echter met reserve ontvangen, zoodat Sommerfeld zes jaar later nog aanraadde vooral goed te ventileeren in de kalkovens, om het indringen van de aanzienlijke hoeveelheden kalkstof in de longen tegen te gaan, althans zoolang de onschadelijkheid van het kalkstof niet door uitgebreide statistische onderzoekingen onwederlegbaar was bewezen. Toch had Wegman, adjunct-fabrieksinspekteur te Zürich, reeds medegedeeld, dat zijn indruk was, dat in overeenstemming met de vondsten van Halter en Grab de gezondheidstoestand onder de arbeiders in kalk- en cementmolens en in gipsfabrieken lang zoo slecht niet was als bij de steenhouwers, die grootendeels aan tuberculose te gronde gingen en dat ondanks de groote hoeveelheden stof die in de genoemde inrichtingen ontwikkeld worden. Ook dit is echter slechts een algemeene indruk, die niet op statistische gegevens berust. In een meer concreet stadium kwam deze kwestie na het onderzoek van Sommerfeld over de beroepshygiene der steenhouwers, door hem neergelegd in een monographie, waarvan hij de resultaten echter uitvoerig weergeeft in zijn handboek. Zijn gegevens betreffen niet de arbeiders in de kalkovens, maar die in kalksteen. Hirt dacht op grond van de morphologie van de stofdeeltjes, dat het marmerstof veel gevaarlijker was dan dat van zandsteen. Het omgekeerde is echter waar. De marmerarbeiders in Italië zijn gemiddeld tot hun 55e jaar in staat te werken, een leftijd, die de zandsteenarbeiders lang niet bereiken, terwijl zandsteenarbeiders, die af en toe in marmer werken ouder worden dan zij, die dat niet doen. Paladini geeft verder aan, dat de marmerarbeiders in Italië een mortaliteit van 6‰ hebben, terwijl die voor het heele rijk 27‰ bedraagt, zij het dan ook dat dit laatste cijfer vermoedelijk alle leeftijdsklassen omvat. Van duizend sterfgevallen was de oorzaak van den dood 290 maal te wijten aan ziekten der ademhalingswegen. Hiervan stierven aan:

Luchtpijpkatarrh	59
Tuberculose	50
Acute longontsteking	115
Chron. longontsteking	39
Pleuritis	19
Larynxaandoeningen	4
Asthma	3

Sommerfeld rekent de helft van de bronchitis en chronische longontsteking tot de tuberculose en komt dan op 99‰ van alle sterfgevallen, wat volgens hem nog zeer laag is. Mijns inziens zeggen deze cijfers ons echter weinig, aangezien hij hier geen opgave doet van de leeftijdsklasse. De algemeene sterfte is echter een te wisselende factor, dan dat de verhouding ervan tot de sterfte aan tuberculose ons veel zeggen kan. Vergaande conclusies mogen uit deze cijfers dus niet getrokken worden.

In een groot marmer bedrijf in Duitschland werken 200 arbeiders in de fabriek en 100 in de groeven. Bij de laatsten was in 5 jaar tijd geen enkel sterfgeval aan tuberculose voorgekomen. Bij de eersten waren gedurende dezelfde periode drie aan tuberculose gestorven, waarvan één zwaar erfelijk belast was. Dit cijfer blijft ver beneden het gemiddelde der sterfte aan tuberculose der Berlijnsche fondsleden, dat vijf op duizend levenden per jaar bedraagt. Bij de arbeiders in zandsteen wordt dit cijfer 35. Dus 7 maal hooger dan normaal en 17 maal hooger dan bij de marmerarbeiders.

Volgens een mededeeling des deutschen Gipsvereins is gedurende 17 jaar onder 400 arbeiders geen enkele aan tuberculose gestorven. Al deze cijfers zijn klein. Het aantal arbeiders in de kalkbedrijfen is echter zoo gering, dat cijfers van meerdere honderden reeds behooren tot het maximum, dat te krijgen is.

Over de tuberculose in de kalkindustrie vindt men verder slechts zeer weinig vermeld. Burns Selkirk geeft als zijn meening te kennen, dat kalk gunstig werkt, aangezien de morbiditeit en mortaliteit aan tuberculose zeer laag is bij arbeiders in kalkovens en cementwerken. Statistische gegevens laat hij echter geheel achterwege. Ook Fissac vermeldt, dat tuberculose uiterst zelden voorkomt bij arbeiders in de kalkbedrijven. Hij deelt zelfs mede, dat het bij de bevolking van den staat Jowa (U.S.A.) zoo bekend was, das kalkstofinademing gunstig werkt bij tuberculose, dat de tucerculose-patienten uit de omgeving eener gips-

branderij hier regelmatig heen trokken, hun hoofd in een vat staken, waarin een laag gips op den bodem lag, dit gips omwoelden en het stof inademden. Zij zouden hierbij wel varen.

Een vrij uitvoerige discussie over dit onderwerp is gevoerd in de Tonindustrie-Zeitung naar aanleiding van een mededeeling van Gustav Neuhaus, dat twee werklieden met ernstige tuberculose bij gebrek aan ander personeel werden aangenomen voor het malen en overladen van kalk. Na een periode van heftig hoesten verbeterde hun toestand zich langzamerhand en zij gevoelden zich ook later, toen zij niet meer in de kalkovens werkten veel beter dan te voren. Aangezien de aanmonstering der werklieden voor den oorlog had plaats gehad, waren de arbeiders dus minstens twee jaar geobserveerd, terwijl de beandelende arts hen (althans volgens Neuhaus) slechts 4—6 weken had toebedacht. Een aantal van dergelijke gevallen worden ook medegedeeld door Hall, die ook vermeldt, dat op een groote kalkfabriek gedurende 10 jaar geen enkel geval van tuberculose is voorgekomen. Ook Dähling breekt een lans voor het nut van kalktoevoer. Dr. Stock als medisch deskundige, om advies gevraagd, verklaart, dat hij gedurende zijn achtjarige praktijk in een steengroevenstreek nooit nadeel had gezien van werken in kalksteen en dat hij bij werklieden in deze steensoort nooit tuberculose had ontmoet. Zieke arbeiders uit de zandsteengroeven had hij met succes aangeraden om in kalksteen te gaan werken, een methode, die tegenwoordig vrijwel steeds wordt toegepast.

Vatten wij deze gegevens nu samen, dan blijkt, dat deskundigen zoowel op industriëel als op medisch gebied van meening zijn, dat kalkstof gunstig zou werken op tuberculose, echter zonder dat door hen een streng bewijs voor hun overtuiging geleverd is. De wensch van Ir. v. d. Wallen, dat deze zak van medische zijde eens nauwkeurig bestudeerd mocht worden, is dan ook alleszins gerechtvaardigd.

Ik heb nu getracht nauwkeuriger statistisch materiaal teverzamelen, ten einde te kunnen beoordeelen in hoeverre deze conclusie juist is. Dit is zeer moeilijk. De kalkbranderij is in het algemeen een kleinbedrijf, zoodat men voor een eenigszins belangrijk aantal arbeiders zeer vele fabrieken moet bewerken. In de groote statistieken worden om dezelfde reden de kalkbranders met andere grooepen vereenigd, zooals bijv. het geval

is bij de werken van het Centraalbureau voor de Statistiek in den Haag. De gegevens van de volkstelling zijn hierdoor voor ons doel onbruikbaar. Het Kaiserliche Statistische Amt in Berlijn heeft echter de gegevens van de ziekenfondsen in Leipzig en omgeving zeer nauwkeurig bewerkt, en de beroepen hierbij zooveel mogelijk gescheiden gehouden. Uit de uitvoerige tabellen neem ik hier het volgende over:

Leeftijd in jaren	Aantal leden	Per 1000 verzekeringsplichtige leden komen op rekening der tuberculose:		
		ziektegevallen	ziektedagen	sterfgevallen
15—34	655909	6.74	529	1.90
35—54	245140	10.21	858	3.32
55—74	39253	9.99	824	3.92
Totaal	952674	7.71	620	2.33

Per 1000 leden, werkzaam in het cement en kalkbedrijf, vermeld de statistiek de volgende gegevens:

Leeftijd in jaren	Aantal leden	Ziekte-gevallen	Ziekte-dagen	Sterf-gevallen
15—34	6073	3.6	192	0.49
35—54	3416	5.6	294	1.17
55—74	615	14.6	1288	1.63
Totaal	10148	4.9	292	0.79

Hieruit blijkt dus, dat de tuberculose in het cement- en kalkbedrijf voornl. in den gemiddelden leeftijd ver onder de norm blijft, hetgeen het sterkst in de ziektedagen en de sterfte tot uiting komt. Want terwijl het aantal zieken ruim de helft bedraagt van het normale, bedraagt de sterfte slechts een derde, in den leeftijd van 15—34 jaar zelfs een vierde van het normale.

Men kaan dit interpreteeren als een gevolg daarvan, dat niet slechts de ziekte minder veelvuldig optreedt, maar ook goedaardiger verloopt ten gevolge van het grootere weerstandsvermogen van het lichaam, ongunstiger terrein voor de bacillen enz. Zeer duidelijk blijkt dit, wanneer men de bovenstaande tabellen omrekent op 10 ziektegevalden, zooals dat in de volgende tabellen is gedaan.

Leeftijd in jaren	Alle leden			Cement- en kalkarbeiders		
	Ziekte-gevallen	Ziekte-dagen	Sterf-gevallen	Ziekte-gevallen	Ziekte-dagen	Sterf-gevallen
15—34	10	785	2.82	10	533	1.36
35—54	10	840	3.25	10	525	2.09
55—74	10	825	3.92	10	882	1.12
Totaal	10	805	3.02	10	595	1.61

Uit deze tabel blijkt, dat op iedere zieke in de kalkindustrie een geringer aantal ziektedagen valt dan bij de gezamenlijke werklieden en dat vooral de sterfte bij de eerste groep zeer veel lager is. Terwijl gemiddeld per jaar van 100 tuberculeuze arbeiders 30 sterven, gaan er van 100 tuberculeuze kalk- en cementwerkers slechts 16 dood. Zeer sprekend zijn ook de cijfers voor de leeftijdsgroep van 55—74 jaar. Ofschoon de morbiditeit hier grooter is dan het gemiddelde, is de sterfte zeer belangrijk lager en bedraagt nog niet eens $^1/_3$ deel van die bij de overige arbeiders.

In de Duitsche statistiek vinden wij echter ook nog een onderverdeeling naar de beroepsgroepen en zoo worden de arbeiders in de cement- en kalkindustrie verdeeld in:

a. arbeiders in asphaltwerken,
b. arbeiders in cement- en kalkfabrieken (Zement-, Kalk- und Mörtelfabriken),
c. arbeiders in steenbakkerijen (Ziegeleien und Tonrohrenfabriken).

Zooals uit deze groepeering blijkt, zijn de beroepen van vrij uiteenloopenden aard.

Groep	Leeftijd in jaren	Aantal	Ziekte-gevallen	Ziekte-dagen	Sterf-gevallen
A	15—34	3410	4.4	281	—
	35—54	1432	7.0	330	—
	55—74	190	—	—	—
	Totaal	5039	5.0	284	—
B	15—34	242	—	—	—
	35—54	183	—	—	—
	55—74	51	—	—	—
	Totaal	476	—	—	—
C	15—34	2421	2.9	86	—
	35—54	1801	5.0	295	—
	55—74	374	24.1	2118	—
	Totaal	4633	5.4	330	—

Onder de arbeiders, die ons het met intereseeren, is zelfs geen enkel geval van tuberculose voorgekomen, althans werd geen der arbeiders door tuberculose verhinderd zijn werk te verrichten. Sterker dan ooit doet zich hier echter het nadeel gevoelen van het geringe aantal arbeiders, dat in aanmerking komt. Bij een reeks andere beroepen, welke ook niet meer dan 500 arbeiders omvatten, vinden wij echter steeds een aantal ziekte of sterfgevallen aan tuberculose, overeenkomstig de volgende tabellen:

Beroep	Aantal personen	Ziekte-gevallen	Ziekte-dagen
		op 1000 personen	
Hoedenfabricage	695	14.4	953
Spinnerijen	741	8.1	472
Porceleinschilders	431	11.6	840
Handschoenmakers	435	16.1	1979
Leerlooiers	436	2.8	128
Likeurstokers	829	6.0	497
Suikerraffinaderij	746	13.4	716
Cement en kalk	476	—	—
Steenhouwers	7824	24.7	2291

Bij geen enkel ander beroep komt blijkbaar de tuberculose zoo weinig voor als bij de kalk- en cementarbeiders, hetgeen toch in ieder geval pleit voor de gunstige verhouding tusschen dit beroep en tuberculose.

Voor Nederland bestaan geen gegevens van dergelijken aard. In de statistieken is van kalkarbeiders niets te vinden. Bekende statistici verklaren, dat materiaal ook niet te krijgen is, omdat het aantal arbeiders zoo gering is, dat deze groep statistisch nooit bewerkt was. Daar het echter van te voren niet te beoordeelen was, welke gegevens een onderzoek naar het voorkomen van tuberculose onder kalkarbeiders in Nederland zou opleveren, besloot ik toch een enquête te houden onder de kalkbranderijen in Nederland, waartoe ik dank zij de medewerking van Ir. P. v. d. Wallen te den Briel en de Vereeniging van Nederlandsche Schelpkalkfabrikanten in staat werd gesteld. In onderling overleg werd onderstaande vragenlijst opgesteld, welke aan alle schelpkalkfabrikanten werd toegezon-

den en waaruit gegevens konden worden geput omtrent leeftijd, en aantal dienstjaren der arbeiders op 31 December 1919, ziekte en sterfte onder hen gedurende het decennium 1909—1918, benevens hun leeftijd op het oogenblik van indiensttreding. Van een zevental firma's kwam geen antwoord in, terwijl negen antwoorden voor een statistische bewerking onbruikbaar waren, ten deele omdat het bedrijf na 1 Jan. 1909 was opgericht. De overige 21 antwoorden zijn in tabellenvorm weergegeven.

Aantal arbeidsjaren.

Nr.	Aantal	I 1—5	II 6—10	III 11—15	IV 16—20	V 21—25	VI 26—35	VII 36—
1	11	3	2	1	1	1	2	1
2	6	2	—	2	2	—	—	—
3	5	1	—	1	1	—	—	2
4	10	2	—	—	1	1	1	5
5	12	1	3	1	—	1	5	1
6	8	1	1	1	1	1	2	1
7	6	4	1	—	—	1	—	—
8	4	2	—	1	—	—	1	—
9	8	2	—	2	—	4	—	—
10	2	—	—	—	—	—	1	1
11	7	4	—	—	2	—	—	1
12	3	—	1	1	1	—	—	—
13	7	3	—	—	1	—	—	3
14	5	2	2	—	1	—	—	—
15	2	1	—	—	—	1	—	—
16	11	3	1	1	1	2	2	1
17	3	1	—	1	—	—	—	1
18	2	—	—	—	—	—	2	—
19	5	1	1	—	—	—	—	3
20	3	2	—	—	1	—	—	—
21	31	18	6	1	3	3	—	—
Totaal	151	53	18	13	16	15	16	20
%	100	35.1	11.9	8.6	10.6	10.0	10.6	13.2

RONDVRAAG omtrent levensduur en gezondheidstoestand der arbeiders in het Kalkbedrijf.

Verzonden 5 December 1919.

---

1. Hoeveel arbeiders zijn op het oogenblik bij U in vasten dienst werkzaam?	.....
2. In welk jaar zijn deze arbeiders geboren? (In te vullen als volgt bijv.: 1e arb. 1885, 2e arb. 1887, 3e arb. 1894, etc.	1e arb. ..... 2e arb. ..... 3e arb. ..... 4e arb. ..... 5e arb. ..... 6e arb. ..... 7e arb. ..... 8e arb. ..... 9e arb. ..... 10e arb. ..... 11e arb. ..... 12e arb. .....
3. In welk jaar zijn zij bij U in dienst getreden? (Te beantwoorden als vraag 2.)	1e arb. ..... 2e arb. ..... 3e arb. ..... 4e arb. ..... 5e arb. ..... 6e arb. ..... 7e arb. ..... 8e arb. ..... 9e arb. ..... 10e arb. ..... 11e arb. ..... 12e arb .....
4. *a.* Waren deze arbeiders voordien ook reeds in het kalkbedrijf werkzaam? . . . *b.* Zoo ja, hoelang? . . (In te vullen als volgt bijv.: 2e arb. 5 jaar, 6e arb. 12 jaar, 7e arb, 2 jaar. De overige hebben voor dien niet in kalk gewerkt.)	....
5. Hebben werklieden Uw dienst verlaten tusschen 1 Januari 1909 en 31 December 1918? . . . . . Zoo ja, hoeveel en in welk jaar?	....
6. Zijn nieuwe werklieden bij U in dienst getreden tusschen 1 Januari 1909 en 31 December 1918? . . . . Zoo ja, hoeveel en in welk jaar?	....

7. Hebben arbeiders Uw dienst moeten verlaten ten gevolge eener ziekte of algemeene slechte gezondheidstoestand?	.....
8. Zoo ja, wie was in die gevallen de behandelende geneesher en waar woont deze?	.....
9. Hoeveel sterfgevallen zijn er voorgekomen onder Uwe arbeiders tusschen 1 Jan. 1909 en 31 Dec. 1918? . .	.....
10. In welk jaar zijn deze arbeiders gestorven en hoe was hun naam?	.....
11. Wie was in deze gevallen de behandelende geneesheer en waar woont deze? . . .	.....
12. Zijn U ook gevallen bekend van tuberculoselijders, die genezen zijn, terwijl ze in Uw bedrijf werkzaam waren? .	.....

..... 1919. .....

(WOONPLAATS EN DATUM). (ONDERTEEKENING).

Gelieve deze lijst vóór 1 Januari 1920 in bijgaande enveloppe terug te zenden.

Leeftijd.

Nr.	Aantal	I —20	II 21—25	III 26—30	IV 31—35	V 36—45	VI 46—55	VII 56—70
1	11	—	1	1	1	3	2	3
2	6	—	—	—	—	2	2	2
3	5	—	—	—	—	2	—	3
4	10	—	—	—	—	4	1	5
5	12	—	—	1	2	3	4	2
6	—	—	—	—	—	—	—	—
7	6	—	—	—	—	5	1	—
8	4	—	—	1	—	1	1	1
9	8	—	—	1	1	—	3	3
10	2	—	—	—	—	—	—	2
11	7	1	2	—	—	1	1	2
12	3	—	—	—	—	—	2	1
13	7	—	1	1	2	—	—	3
14	5	—	2	1	—	1	1	—
15	2	—	—	—	1	1	—	—
16	11	—	1	—	2	—	5	3
17	3	—	—	—	—	2	—	1
18	2	—	—	—	—	—	1	1
19	5	—	—	1	—	1	1	2
20	—	—	—	—	—	—	—	
21	31	9	1	1	6	4	7	3
Totaal	140	10	8	8	15	29	32	38
%	100	7.1	5.7	5.7	10.7	20.7	22.9	27.1

Beginleeftijd.

Nr.	Aantal	I —20	II 21—25	III 26—30	IV 31—40	V 41—50	VI 51—70
1	11	1	4	3	2	1	—
2	6	—	1	—	2	2	1
3	5	2	1	1	1	—	—
4	10	5	2	—	2	1	—
5	12 (10)	3	1	3	3	—	—
6	8	2	5	1	—	—	—
7	6	1	—	—	4	—	1
8	4	—	—	2	2	—	—
9	8	2	—	1	3	1	1
10	2	—	—	—	2	—	—
11	7	3	2	—	—	2	—
12	3	—	1	—	2	—	—
13	7	1	5	—	1	—	—
14	5	—	3	1	—	1	—
15	2	1	—	1	—	—	—
16	11	1	2	6	1	1	—
17	3	—	1	1	1	—	—
18	2	1	—	—	1	—	—
19	5	1	1	1	2	—	—
20	—	—	—	—	—	—	—
21	31	10	7	1	8	5	—
Totaal	146	34	36	22	37	14	3
%	100	23.3	24.7	15.1	25.3	9.6	2.1

Uit de onderzoekingen van Sommerfeld e. a. weten wij, dat de leeftijd der steenhouwers vóór het in werking treden der tegenwoordige veiligheidsmaatregelen gemiddeld 36—39 jaar bedroeg. Voor uitsluitend zandsteenarbeiders berekende Sommerfeld zelfs 33 1/2 jaar. Een arbeider boven de 50 jaar was een zeldzaamheid. Bij de kalkarbeiders, die ook het grootste gedeelte van den dag dichte stof moeten inademen zonder eenige veiligheidsmaatregel, zien wij dat 50% ouder dan 45 jaar is. Ook de arbeidsduur, d. w. z. het aantal jaren, dat de arbeiders werkzaam waren in het kalkbedrijf, is bij hen lang. Bijna de helft der arbeiders is meer dan 15 jaar werkzaam in het vak, terwijl hun aantal over de verschillende groepen der tabel vrij gelijkmatig verdeeld is. Alleen de eerste groep der tabel is relatief groot, hetgeen echter grootendeels een gevolg is van de uitbreiding der bedrijven gedurende den oorlog, doordat de Belgische kalk niet meer werd geïmporteerd. Een beter oordeel zou men zich hierover kunnen vormen, indien men na kon gaan den gemiddelden leeftijd, warop de arbeiders stierven, resp. het aantal jaren, dat zij bij het verlaten van het vak hierin gewerkt hadden. Gegevens hierover staan mij echter niet ten dienste.

Het feit, dat de jeugdige arbeiders relatief gering in aantal zijn, zou ook een gevolg daarvan kunnen zijn, dat de arbeiders eerst op hoogeren leeftijd bij het vak kwamen. Inderdaad zien wij, dat vele arbeiders (meer dan 1/3) boven hun 30e jaar in dienst treden. Wij moeten echter bedenken, dat een deel der arbeiders vermoedelijk reeds langer in de kalk werkte bijv. bij een anderen patroon, zonder dat mij hiervan mededeeling is gedaan. Mogelijk is echter ook, dat menschen, die in een ander vak niet konden aarden — en dat zijn meestal zwakke of gedegenereerde werklieden — ten slotte in het kalkbedrijf zijn terecht gekomen. Voor hen was daar nog plaats, want wegens het sterk prikkelende stof staan de kalkbranderijen in een slechten reuk. De gunstige verhoudingen, zooals die uit de eerste tabellen blijken, treffen ons dan echter nog veel meer. Mijns inziens toonen de tabellen heel duidelijk aan, dat het werken in kalkbranderijen een gezond werk is. Deze meening wordt nog bevestigd door de mededeelingen der arbeiders zelf. Meerdere arbeiders, dien ik vroeg naar hun meening omtrent de schadelijkheid van het stof, verklaarden alle, dat ziekte bij

hen niet voorkwam, dat kalkarbeiders biina steeds oud werden, dat niets beter voor de borst was dan de dampen, die ontstonden bij het blusschen van de kalk enz. Alleen in de eerste paar maanden hadden zij last van hoesten en niezen t. g. v. het prikkelende stof, neusbloedingen en openscheuren van de huid. Maar deze ontvellingen genazen heel snel en na 2—3 maanden had men van het stof geen last meer.

Verder blijkt de goede gezondheidstoestand wel hieruit, dat in verloop van 10 jaren onder de 140 arbeiders slechts 9 sterfgevallen zijn voorgekomen, hetgeen mede met het oog op de merkwaardige verdeeling der leeftijdsklassen zeer weinig is.

Ook de verdere mededeelingen der werkgevers wijzen in dezelfde richting. Slechts één geval van tuberculose wordt vermeld. Het betreft hier een man, die bij in dienst treding reeds ziek was en een half jaar later aan zijn ziekte overleed. Daarentegen wordt meerdere malen door patroons en werklieden verklaard, dat onder de kalkarbeiders nooit tuberculose voorkomt, terwijl mij herhaaldelijk verzekerd werd, dat de arbeiders als regel een hoogen leeftijd bereiken. Zoo werden in een bedrijf gedurende de onderzochte 10 jaar drie arbeiders ontslagen, welke resp. 58, 38 en 43 jaar in het bedrijf gewerkt hadden en deze gevallen staan niet op zich zelf, doch komen op alle oude kalkbranderijen voor.

Op mijn vraag, of ook gevallen bekend waren van genezen tuberculose, kreeg ik drie antwoorden, die vermeldenswaard zijn. Ik laat hen hier zonder commentaar volgen.

1e. „Waarschijnlijk twee gevallen, doch daar de behandelende geneesheer overleden is, kunnen wij het niet met zekerheid zeggen."

2e. „Eén geval van iemand, die tuberculeus was en op de branderij genezing vond."

3e. „Bij mij aan de ovens werkt iemand, die nooit ernstig ziek is geweest, terwijl zijn twee broers en zusters aan tbc. zijn overleden. En ik kan U mededeelen, dat ik zelf reeds veertien jaren lijdende was aan regenboogvliesontsteking, maar nadat ik drie jaar als directeur voor onze zaak werkzaam was en daar geregeld dagelijks moet zijn aan de fabriek, ik geen last meer van mijn oog heb."

Resumeeren wij onze onderzoekingen, dan moeten wij in de eerste plaats vaststellen, dat tot het trekken van een vaste

conclusie ons materiaal zich evenmin leent, als alle tot dusverre gepubliceerde onderzoekingen, omdat het te klein is. Wat ons echter treft, zoowel bij de bestudeering van de bovenstande statistieken als bij het bezoek aan een kalkbranderij, is de hooge leeftijd, die werklieden bereiken en hun goede gezondheidstoestand ondanks het voortdurende inademen van stof. Verder dat alle onderzoekers zelden of nooit tuberculose aantroffen bij de kalkarbeiders. Gevallen van goed geconstateerde en door medici gecontroleerde longtuberculose, welke gedurende den arbeid in de kalk genezen of verbeterd waren, heb ik noch bij eigen onderzoek, noch in de litteratuur met zekerheid vast kunnen stellen, al meenen enkelen dat dergelijke gevallen voorkomen en al heerscht de algemeene meening, dat tuberculose bij kalkwerkers niet voorkomt.

Litteratuur.

Léon Poincaré, Traité d'hygiène industrielle, Paris 1886.

H. Eulenberg, Handbuch der Gewerbehygiene, Berlin, 1875.

Halter, Ueber die Immunität von Kalköfenarbeitern gegen Lungenschwindsucht mit therapeutischen Vorschlägen, Berlin, klin. Wochenschrift, 1888.

Grab, Ueber die Immunität der Bevölkerung in Ortschaften mit Kalkindustrie gegen Lungenschwindsucht, Prager mediz. Wochenschrift, 1890.

Rénon, gec. naar. Sergent, Études cliniques sur la Tuberculose, 2e druk, 1920.

Burcq, Gaz. des Hôpitaux, 1881, gec. bij Koelsch, Porzellanindustrie und Tuberculose, Brauer's Beiträge, Bd 42, 1919.

Sommerfeld, Industrie der Steine und der Erde in Albrecht, Handbuch der praktischen Gewerbehygiene usw., Berlin, 1896.

Wegman, Der Staub in den Gewerben mit besonderer Berücksichtigung seiner Formen usw., Archiv für Hygiene, 1894.

Sommerfeld, Handbuch für Gewerbekrankheiten, Berlin, 1898.

Mitteilungen des deutschen Gipsvereins, gec. naar Dähling, l. c.

Burns Selkirk, Tuberculosis in Limeworkers, Brit. med. Journal, 1908.

Fissac, Revue de Hyg. y de Tub., 1909, gec. naar Voorhoeve, Diss., en Dähling, l. c.

Neuhaus, Tonindustrie-Zeitung, 1916, p. 598—599.

Hall, Tonindustrie-Zeitung, 1915, p. 703—704.

Dähling, Tonindrstrie-Zeitung, 1917, p. 245.

Stock, Tonindustrie-Zeitung, 1917, p. 255.

v. d. Wallen, Bouwstoffen, 1917.

Krankheits- und Sterblichkeitsverhältnisse in der Ortskrankenkasse für Leipzig und Umgegend, bearbeitet im Kaiserl. Stat. Amt, 1910.

Proefondervindelijk Onderzoek.

Waar de statistische gegevens vrijwel eensluidend er op wijzen, dat kalkstof hetzij een genezende, hetzij een praeventieve werking uitoefent op de tuberculose der luchtwegen, daar ligt het voor de hand, dat men deze inademing van kalkstof ook therapeutisch heeft willen toepassen en wel zeer begrijpelijk kwamen deze voorstellen voornamelijk van niet-medische zijde. Zooveel was er al bij tuberculose beproefd (dikwijls een proefneming voor den medicus en een beproeving voor den patient), dat ook dit wel een beurt mocht hebben. Fissac vertelt, dat in Amerika tuberculoselijders naar de kalkovens trekken en hun hoofd steken in een ton met een laag gips op den bodem, waarbij zij met de hand het gips omroeren en inademen, naar hij zegt met goed gevolg. Het geval illustreert het volksgeloof, dat ten slotte op niet veel meer of minder empirie berust, dan de meeste geneeskundige behandelingsmethoden. In Berlijn is in de kliniek van von Leyden een ernstige poging gedaan om de ervaringsfeiten aan de medische wetenschap dienstbaar te maken, echter zonder succes, vermoedelijk als gevolg van de te sterke doseering en de te korte duur van de proeven. Details hieromtrent zijn mij echter niet bekend, daar de proeven niet gepubliceerd zijn (zie Sommerfeld in de Tonindustrie-Zeitung l. c.)

Ook in Frankrijk heeft Leclerc iets dergelijks geprobeerd door kalkstof door de mond in de trachea te blazen. De resultaten waren echter onbevredigend, daar heftige hoestbuien een verdere behandeling onmogelijk maakten. (Geciteerd naar Dubois.) Ten slotte vermelden ook Bandelier en Roepke proeven, waarbij de patienten op zakjes gevuld met kalk moesten kloppen; ook zij moesten echter hun pogingen staken wegens ed onaangename nevenverschijnselen.

Ofschoon deze ervaringen mij destijds nog niet bekend waren, meende ik toch, dat wij niet het recht hebben op een dergelijke ruwe wijze met de ons toevertrouwde zieken om te springen. Door het fatale verloop der ziekte gedwongen, zijn wij nog steeds zoekende naar een afdoende geneeswijze en in het belang van toekomstige geslachten zijn wij dikwijls gedwongen op de zieken nieuwe methoden van behandeling van soms twijfelachtig nut toe te passen. Maar dit mag niet gebeuren, indien wij niet zeer nauwkeurig weten, wat wij doen en heel precies de eigenschappen kennen van het materiaal, dat wij gebruiken.

Het leek mij dan ook gewenscht, nauwkeurig na te gaan, welke invloed de inademing van kalkstof heeft op gezonde en zieke dieren, alvorens conclusies te trekken met betrekking tot den mensch, waarbij ik mij echter steeds bewust bleef van de moeilijkheid, om de resultaten van dierproeven over te brengen op de menschelijke pathologie. Ik laat hier de proeven volgen, welke dezen invloed moesten aantoonen, met name of de tuberculose door de gevolgde behandeling geneest resp. dat deze de levensduur der behandelde caviae verlengt.

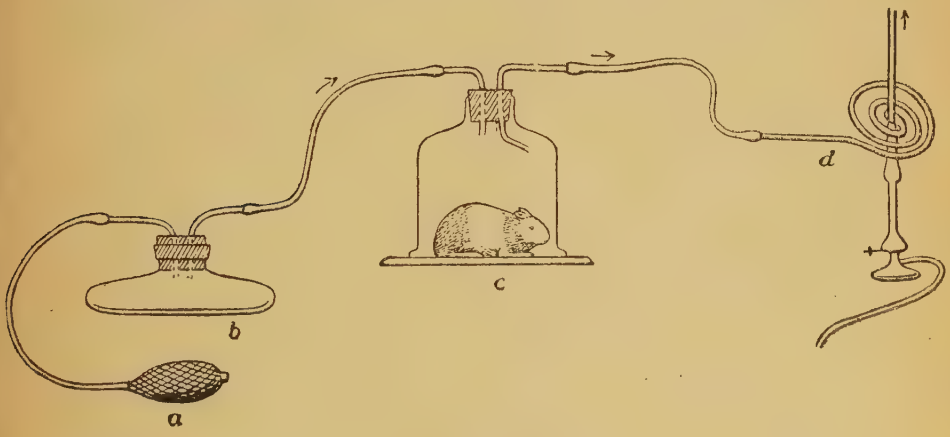


Fig. 1.

1e Reeks. Methode van infectie der proefdieren.

Om de proefdieren, caviae, te infecteeren werd gebruik gemaakt van de proeven in de school van Flügge genomen om aan te toonen, dat de tuberculose onder bepaalde omstandigheden ook door de inademing van stof mogelijk is. Ik

hoopte op deze wijze een vorm van tuberculose te verkrijgen, die althans gedurende zekeren tijd uitsluitend in de luchtwegen gelocaliseerd zou zijn. Het apparaat, dat met geringe wijzigingen bij alle proeven gebruikt werd, is afgebeeld in Fig. 1. In de glazen klok c zat de cavia, die gedurende bepaalden tijd de met tuberkelbacillen vermengde lucht moest inademen. Deze menging werd verkregen in de ijsblaas b, waarin zich lapjes met gedroogd sputum bevonden, welke door wrijving en scheuren van buiten af een fijn stof ontwikkelden. Door voortdurend knijpen in de ballon a ontstond een luchtstroom, die door de ijszak streek, het stof meenam en naar de klok c voerde. Van hieruit werd de lucht geleid door de spiraal van koperbuis d, die door een vlam roodgloeiend werd gehouden, ten einde de tuberkelbacillen te dooden.

29—9—'19. Strookjes hydrophylegaas van 4×10 cm (4 lagen op elkaar) worden overdekt met sputum van een tuberculose-lijder, dat vrij veel tuberkelbacillen bevat. De lapjes worden in een Petrischaal gedroogd bij 37° C. gedurende 16 uur, daarna nog 4 uur in vacuo boven zwavelzuur en vervolgens in de ijsblaas gedaan. Het drogen moet zorgvuldig geschieden, daar niet zeer goed gedroogde sputa onvoldoende stofontwikkeling geven (Sticher). Het geheele apparaat is in de zuurkast geplaatst, om eventueele verspreiding van bacillen te voorkomen. De cavia komt nu in de klok. De ijszak wordt geknepen, de lapjes tegen elkaar gewreven, gekneusd en gescheurd. Daarna de zuurkast gesloten, zoodat alleen de ballon er buiten hangt en ± 30 maal per minuut de ballon leeggeknepen wordt. De ijszak werkt hierbij als windketel.

Cavia 1 blijft 20 minuten in de klok, cavia 2 30 minuten en cavia 3 45 minuten. Zoodra ze uit de klok komen, worden ze in sublimaat gedompeld en nagespoeld met water. Na afloop van de proef wordt wat stof in de klok opgevangen op een objectglaasje met eiwitglycerine en de bodem van de klok afgespoeld met zoutsolutie, die bij een 4e contrôle cavia onder de linker liesplooi wordt ingespoten, ten einde zeker te zijn, dat de tuberkelbacillen door het drogen en de verdere manipulaties niet zoo geleden hebben, dat zij niet meer virulent zijn voor de cavia. Het objectglaasje wordt geflambeerd en gekleurd volgens Ziehl-Neelsen.

Resultaten. Het praeparaatje volgens Ziehl-Neelsen

vertoont meerdere bacillen verspreid door het heele praeparaat. De drie proefdieren groeien goed, zijn levendig en vertoonen geen enkel verschijnsel van ziekzijn. Hier volgt een lijstje van hun gewichten.

Datum	cavia 1 (20 min.)	cavia 2 (30 min.)	cavia 3 (45 min.)	cavia 4 (controle)
29. 9. 1919	255 gram	250 gram	220 gram	225 gram
11. 10. „	270 „	270 „	250 „	250 „
21. 10. „	290 „	285 „	250 „	255 „
27. 10. „	315 „	315 „	270 „	—

Volgens Chaussé heeft een tuberkel in de longen van een cavia 4 weken noodig om makroscopisch als zoodanig herkend te worden. Een der caviae moest dus na vier weken gedood worden om te zien, of het proces in de longen was gelokaliseerd en hoe de overige organen zich gedroegen. Daar cavia 3 het langst aan de infectie was blootgesteld, werd besloten deze het eerst op te offeren. Terwijl een gezonde cavia een injectie van een $^1/_2$ cc. tuberculine goed verdraagt, succombeert een tuberculeuze cavia hierna binnen 24 uur.

27. 10. Cavia 3 wordt subcutaan ingespoten met $^1/_2$ cc. tuberculine.

28. 10. Cavia 3 vertoont geen afwijkingen.

29. 10. Cavia 3 hetzelfde. Cavia 2 ingespoten met $^3/_4$ cc. tuberculine.

30. 10. Cavia 2 is dood. Sectie: Lichte vaatinjectie op de plaats van de tuberculine injectie. Subcutane lymphklieren niet vergroot. Lichte ascites. Lever vertoont enkele witte haardjes, die niet den indruk maken van tuberculose. Milt iets vergroot met 2 geelwitte iets promineerende, ronde, miliaire haardjes. In het peritoneum geen afwijkingen, ook niet aan den darm. In de linker long, die overigens geheel normaal van uiterlijk is, wordt aan den onderkant van de bovenkwab een miliair haardje gevonden, met geelwit centrum en grauwdoorschijnenden rand. In de rechter long geen afwijkingen. De hylusklieren zijn beiderzijds tot de grootte van een boon gezwollen. Hart en pericard normaal. Het mikroscopisch onderzoek van den longhaard mislukt door een fout in de techniek. In de coupes van de bronchiaalklieren worden echter zeer veel tuberkelbacillen gevonden en necrotische haarden omgeven door kleincellige infiltratie. In de milt zijn eveneens in enkele ver-

groote Malpighi'sche lichaampjes met centrale necrose tuberkelbacillen gevonden. In den lever gelukte het niet tuberkelbacillen te vinden. Diagnose: Tuberculose van de longen met sterke tuberculose van de hylusklieren en lichte tuberculose van de milt.

10. 11. Cavia 1 en 3 ingespoten met $^1/_2$ cc. tuberculine elk.

11. 11. Cavia 3 is frisch en gezond. Cavia 1 is dood. Van de rechter long is een groot deel van de middenkwab geïnfiltreerd en gedeeltelijk verkaasd. De bronchiaalklieren zijn gezwollen tot een hazelnootgroot pakket. De groote klieren zijn van binnen necrotisch, de kleine niet. De milt is ongeveer twee maal vergroot, doorzaaid met tuberkels, zoodat zij over haar geheele oppervlak hobbelig is. De overige organen vertoonen makroscopisch geen afwijkingen. Mikroscopisch bevat de longhaard necrotische plekken met rondom infiltratie, enkele hoopjes kleine cellen verspreid in het longweefsel in de omgeving. In de milt talrijke necrotische plekken met tubercelbacillen. De bronchiaalklieren vertoonen hetzelfde beeld als bij cavia 2.

30. 11. Bij cavia 3 wordt nog eens $^1/_2$ cc. tuberculine ingespoten. Daar ook nu geen reactie volgt, wordt de cavia als normaal beschouwd.

De contrôle cavia vertoont 21. 10. dus ruim drie weken na de enting, boongroote liesklieren links. Deze worden geëxtirpeerd. In het centrum is de klier verkaasd. Met een mes wordt wat afgeschraapt en uitgestreken op een objectglaasje en gekleurd volgens Ziehl-Neelsen: Talrijke tuberkelbacillen. Er worden ook paraffinecoupes gemaakt, welke typische tuberculose vertoonen (kleincellige infiltratie met hier en daar nekrose, enkele reuscellen en massa's tuberkelbacillen). Enting op den voedingsbodem van Dorset levert een reincultuur van tuberkelbacillen.

6. 2. 20. Contrôle cavia dood. Gewicht 320 gram. Sectie: Links en rechts boongroote liesklieren. Ascites (± 15 cc. vocht). Links groote, rechts kleine retroperitoneale klieren. Lever vergroot en geheel doorzaaid met tuberculeuze haarden. Milt sterk vergroot, bijna geheel necrotisch. In porta gebied groote, in omentum minus en mesenterium kleine klieren. In longen talrijke tuberculeuze haarden. Sterk vergroote hylusklieren. Hart en pericard vrij.

Samenvattend kunnen wij dus zeggen, dat het met deze methode gelukt is om bij twee van drie caviae een tuberculose

op te wekken, welke gedurende de eerste 4 weken bijna uitsluitend in de luchtwegen is gelokaliseerd.

2e Reeks. Daar in de eerste reeks slechts twee van de drie proefdieren tuberculeus zijn geworden, was het noodig alvorens de definitieve proeven te beginnen, na te gaan hoe groot de kans van infectie was. Daar in de proefopstelling van fig. 1 de toevoerende buis in het midden van de klok uitkwam, waardoor veel stof op de rugharen van de cavia bleef zitten, werd

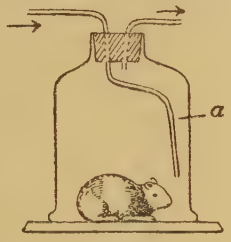


Fig. 2.

de buis zoo gewijzigd, dat zij vlak bij den kop van het proefdier uitmondde (Fig. 2). Achteraf bleken hieraan toch bezwaren verbonden. 1° De cavia draaide af en toe rond en het stof had dan heelemaal geen effect. 2° De buis monde te dicht bij den bodem van de klok uit; daar deze meestal vochtig was t. g. v. de uitademingslucht en urine van de cavia, bleef het op den bodem vast kleven in plaats van door de klok te zweven. In de derde serie is de buis dan ook weer verkort tot a (fig. 2) waardoor dit bezwaar ondervangen werd.

Sputum van een patient met longtuberculose met matig veel tuberkelbacillen wordt uitgespreid over 6 lapjes hydrophilegaas, gedurende $3^1/_2$ uur in de broedstoof gedroogd bij 37° C, daarna 18 uur bij kamertemperatuur. Door een ongelukje wordt water erover gemorst, waarom de lapjes nog eens 24 uur in den vacuumexsiccator worden gedroogd. Begonnen wordt met drie lapjes, terwijl voor ieder nieuw proefdier 1 à 2 lapjes worden toegevoegd. Hiermee worden geïnfecteerd cavia 5, 6 en 7.

Cavia 8, 9, 10 en 11 worden geïnfecteerd met een sputum, dat zeer rijk is aan tuberkelbacillen. De lapjes worden 19 uur bij kamertemperatuur gedroogd, daarna 5 uur in den vacuumexsiccator. Cavia 12, 13 en 14 worden behandeld met hetzelfde sputum, dat echter van te voren $1^1/_2$ uur bij 37° C

is gedroogd. Voor de caviae in de klok gaan, wordt een kwartier doorgeblazen ten einde slangen en buizen met stof te vullen, opdat de voorwaarden van inademing voor de eerste cavia zooveel mogelijk gelijk zijn aan die voor de volgende.

Cavia 15 is een contrôle, die ingespoten is met een suspensie van stof uit de klok in zoutsolutie.

Alle caviae (behalve 13 en 15) kregen na ruim een maand een inspuiting met een $^1/_2$ cc. tuberculine. Drie (9, 10 en 14) zijn gesuccombeerd met typische tuberculose van longen, bronchiaalklieren en milt en een beginnende tuberculose van de lever. Cavia 12 is met chloroform gedood, nadat een tuberculine inspuiting geen succes had (oorzaak onbekend), terwijl toch vermoed kon worden, dat zij tuberculeus was, daar de reactie van Römer positief was.

De reactie van Römer bestaat in de intracutane toediening van 20 mgr. tuberculine in de met calciumhydrosulfide geschoren huid van de buik van een cavia. Na 24—48 uur ontstaat op de injectieplaats een oedemateuze zone, die meestal in het midden een haemorrhagie vertoont. Na 1 à 2 dagen necrotiseert de huid en schilfert af; dit kan echter bij zeer zwakke reacties ontbreken. Meestal blijven de resten der reactie 8 tot 14 dagen zichtbaar. Een negatieve reactie bestaat in een licht plaatselijk oedeem en is reeds na 24 uur verdwenen. Van de 11 caviae uit de 2e reeks is bij 7 de reactie verricht, die 2 maal positief uitviel. De obductie leerde dat inderdaad geen der negatief reageerende caviae tuberculose had, terwijl de twee positief reageerende caviae typische afwijkingen vertoonden van gelijken aard als in de eerste reeks, alleen waren de milt en ook de lever iets meer aangetast. De tuberculeuze aard der afwijkingen is door histologisch onderzoek bij alle zieke proefdieren bevestigd. [1])

In de volgende tabel zijn de resultaten der proeven zoo beknopt mogelijk weergegeven.

---

[1]) Hermann Müller heeft onlangs de reactie van Römer nog eens bestudeerd. Hij meent, dat er te veel onspecifieke reacties voorkomen, terwijl de reactie bij tuberculeuze caviae te vaak zou ontbreken, dan dat zij diagnostisch te gebruiken zou zijn. Debré, Paraf en Dautrebande zijn daarentegen over de intracutane tuberculinereactie zeer tevreden. De reactie trad later op naarmate minder bacillen ingespoten werden. Dit is dus in overeenstemming met de proeven van Römer.

Nr. v.d. cavia	Infectie datum	Infectie duur	Reactie v. Römer	Datum v. dood	Oorzaak dood	Obductie
5	5-11-19	30	—	16-2-20	Nekslag	Geen afwijkingen.
6	5-11-19	25	—	16-2-20	„	„ „
7	6-11-19	25	—	16-2-20	„	„ „
8	6-11-19	25	—	16-2-20	„	„ „
9	7-11-19	25	Niet verricht	11-12-19	1/2 cc. T.K.	Wat ascites. In milt meerdere tbc. haarden. In lever een id. In longen drie linzengroote tuberkels (grauw met geelwit centrum) Hazelnootgroote hylusklieren.
10	7-11-19	25	Niet verricht	11-12-19	1/2 cc. T.K.	Wat ascites. Milt wat vergroot en hobbelig. Lever normaal. In longen 2 haardjes als bij 9. Hazelnootgroote hylusklieren.
11	7-11-19	25	—	16-2-20	Nekslag	Geen afwijkingen.
12	12-11-19	25	+	16-12-19	Chlorof.	Milt vergroot met talrijke tendeele geconflueerde tuberkels en een groote bloeding. Lever wat oneffen. In omentum minus een erwtgroote klier. In longen middenkwabjesgecollabeerd. In een long 3, in de andere 5 tuberkels. Hylusklieren hazelnootgroot.
13	12-11-19	25	Niet verricht	18-11-19	Niet bekend	Geen afwijkingen.
14	12-11-19	25	+	16-12-19	1/2 cc. T.K.	Milt vergroot met talrijke tuberkels. In lever een tb-haardje. Pericarditis en pleuritis sicca. In r. long een tuberkel die met ribben vergroeid is. Hylusklieren hazelnootgroot.
15	12-11-19	Contrôle	Niet verricht	14-11-19	Niet bekend	Geen afwijkingen behalve in lies een wormvormig lichaampje zonder karakteristieke structuur.

De resultaten van deze proeven waren echter, wat de infectiemogelijkheid betrof door inhalatie volgens de toegepaste methode, niet zeer gunstig. Toch besloot ik haar toe te passen in de nu volgende reeks en wel om de volgende redenen.

1e. Geringe wijzigingen in de proefopstelling (zie boven) konden het resultaat verbeteren. Tevens kon beter gelet worden op den rijkdom aan tuberkelbacillen in het sputum, want van de caviae 8 tot 14 is één (Nr. 13) uit onbekende oorzaak gesuccombeerd; van de overgebleven zes hadden vier tuberculose gekregen. Van de caviae 5 tot 7 heeft geen een tbc. gekregen. Uit de protocollen blijkt nu, dat 5 tot 7 zijn behandeld met een sputum, dat slechts een matig aantal bacillen bevat, terwijl 8 tot 14 met een sputum zijn behandeld, dat veel bacillen bevat (8 behoort eigenlijk tot de vorige groep, daar slechts één lapje van het bacillenrijke sputum was toegevoegd aan de ijsblaas), zoodat dus vier van de vijf caviae der laatste groep tuberculose kregen.

2e. Het proefondervindelijk controleeren van een andere methode bijv. die van Chaussé zou weer geruimen tijd in beslag nemen en met den beschikbaren tijd moest ook rekening worden gehouden.

3e. In de reactie van Römer bezaten wij een methode om na een viertal weken met vrij groote zekerheid het al of niet aanwezig zijn van tuberculose te kunnen vaststellen, zoodat na vier weken reeds te beoordeelen was, of de proef kans van slagen had of niet.

3e Reeks. In deze reeks moest worden nagegaan, welke invloed de kalkstofinademing heeft op het tuberculeuze longproces bij de cavia. Bij gunstige werking kon verwacht worden een langzamer voortschrijden van het longproces, waardoor de generalisatie vertraagd werd en het dier dus langer in leven kon blijven; maar ook was mogelijk, dat de generalisatie niet vertraagd werd, en dat het dier aan tuberculose van milt en lever zou succombeeren, terwijl in de longen het anatomische beeld verschijnselen zou vertoonen van mindere activiteit van het proces of zelfs van genezing. In de derde plaats zou nog een genezende kracht kunnen uitgaan op de constitutie ten gevolge van de do geresorbeerde kalk. Ik kom op deze kwesties later terug. Deze drie mogelijkheden konden dus doen verwachten òf een langere levensduur (de eerste en de derde) òf

anatomische afwijkingen, die op een genezing, afkapseling, verkalking enz. van de tuberculeuze haarden zouden wijzen.

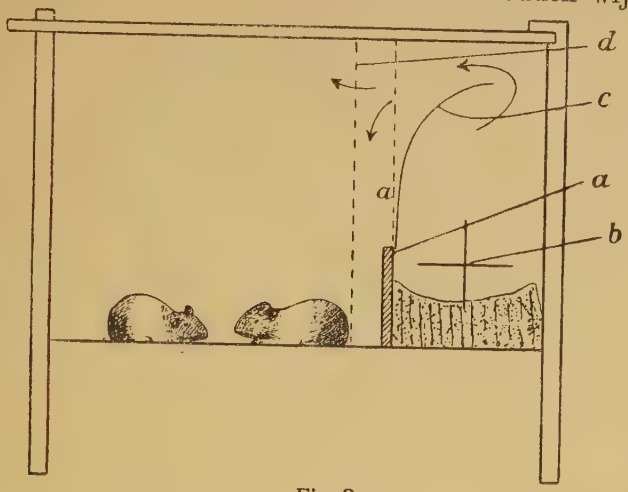


Fig. 3.
Kalkkist. Zijaanzicht.

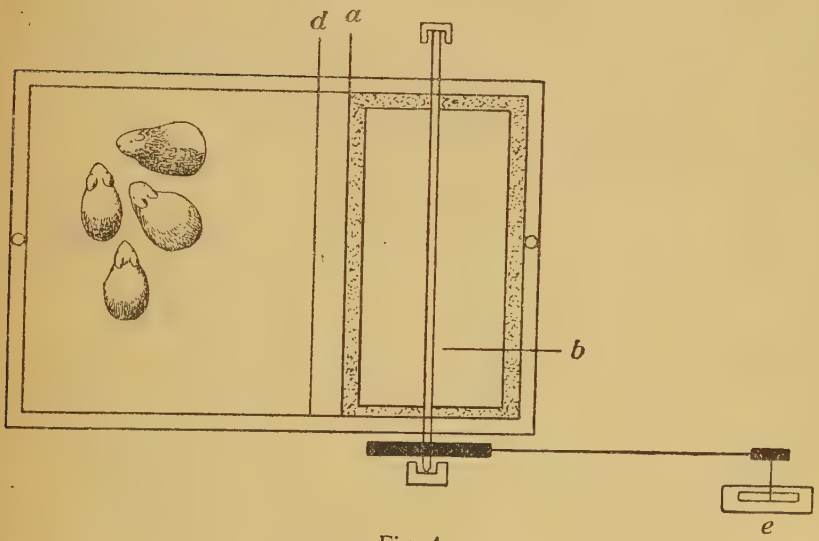


Fig. 4.
Kalkkist. Bovenaanzicht.

Het kalkinhalatie-toestel (fig. 3 en 4) bestaat uit een kist, die door een schot a in een grooter en kleiner deel gescheiden wordt. Het schot is van onderen dicht en bestaat van boven uit gaas. In het smallere deel bevindt zich een hoeveelheid kalkstof, die verkregen werd door oxydum calcicum crudum

met water te blusschen[1]). Het doorgezeefde poeder werd verstoven door middel van een scheprad b, dat door een waterturbine in beweging gehouden werd. Daar alleen het fijne stof binnen moest dringen in de andere afdeeling van het hok, waarin de caviae zich bevinden, is de kalkafdeeling overdekt met gaas c, terwijl voor het tusschenschot nog een gazen scherm d is geplaatst. In de zoo gevormde tusschenafdeeling vallen alle grovere deeltjes neer.

Talrijke detail verbeteringen zijn in den loop der proefneming aangebracht. Een tijd lang is de kalk verstoven met een luchtstroom. Dit had het nadeel, dat men voortdurend de luchttoevoerende buis moest verplaatsen om een behoorlijke kalkverstuiving te onderhouden. Ook is geprobeerd met een electrische ventilator tot ons doel te komen. De onvoldoende regulatie van dit instrument, waardoor òf haast niets, òf zware kalkwolken werden opgewaaid, die meerdere caviae het leven kostten, maakte het echter voor ons doel ongeschikt.

Voor deze serie proeven werden 30 caviae gebruikt, die in zes groepen verdeeld waren.

a. Cavia 16—20; 14 dagen in de kalkkist, daarna geinfecteerd en niet meer met kalk behandeld.
b. Cavia 21—25; moeten alleen kalk inademen.
c. Cavia 36—40; alleen geinfecteerd met tuberculose.
d. Cavia 41—45; 14 dagen in kalkkist, daarna geinfecteerd en opnieuw met kalk behandeld.
e. Cavia 46—50; geinfecteerd met tbc. en daarna in de kalkkist.
f. Cavia 51—55; geinfecteerd met tbc. en 14 dagen later in de kist.

De groepen b en c zijn dus contrôles en moeten ons inlichten omtrent de werking van het kalkstof en de infectie elk afzonderlijk. De overige groepen moeten den invloed aantoonen, die de kalkstofinademing heeft op de tuberculose. In groep d worden de caviae gedurende 14 dagen vóór de infectie met kalk voorbereid. In groep e zijn zij niet voorbereid geinfecteerd, terwijl uit groop f moet blijken, of de kalk ook op het in ontwikkeling zijnde tuberculeuze proces invloed uitoefenen

[1]) Deze proeven werden begonnen in het begin van 1920, toen nog geen hydras calcicus in den handel te krijgen was.

kan. Tenslotte moet groep a ons inlichten omtrent den invloed van de prophylactische kalkinademing op de infectiekans.

De inhalatie had dagelijks plaats gedurende één uur.

De infectie geschiedde met een sputum, daf zeer rijk was aan tuberkelbacillen. De lapjes werden gedurende 4 uur bij 37° C. geplaatst en daarna 24 uur boven zwavelzuur in vacuo gedroogd. Over wijzigingen in de proefopstelling vergelijke men het vroeger hierover vermelde. De caviae bleven elk 25 min. in de klok. Iederen dag werden versche lapjes gebruikt en voordat de proef begon werd het toestel eerst 15 min. met het versche stof doorgeblazen, om de voorwaarden voor infectie voor de eerste en laatste cavia van iedere groep zooveel mogelijk gelijk te maken. Iederen dag werd na afloop der inhalatie het doorgeblazen stof microscopisch onderzocht op tuberkelbacillen.

Na 3 tot 4 weken werd bij de groepen a, c en e de reactie van Römer verricht ten einde een voorstelling te hebben omtrent het percentage tuberculeuze caviae. Bij de groepen d en f is dit achterwege gelaten, omdat uit de andere groepen gebleken was, dat vrijwel alle dieren geinfecteerd waren en in de tweede plaats omdat een belangrijk deel der dieren binnen vier weken reeds gestorven was.

Zooals uit de volgende tabel blijkt, zijn 13 van de 25 tuberculeuze caviae overleden aan intercurrente ziekten. Allereerst merken wij een aantal pneumonieën op (21, 51 en 54). Zij vallen alle in den tijd, dat wij met den ventilator werkten en toen wij pas met het scheprad begonnen waren. Er werden toen dikwijls enorme hoeveelheden kalk verstoven en het behoeft ons dan ook niet te verwonderen, dat de proefdieren hierdoor een longontsteking kregen. Het is immers allang bekend, dat bij de arbeiders met Thomasslakkenmeel, dat voor bijna de helft uit ongebluschte kalk bestaat, zeer zelden tuberculose, maar zeer veelvuldig pneumonie voorkomt.

In één geval (21) is nog een poging gedaan om den verwekker der pneumonie op te sporen. Er werden uit het zieke longweefsel zeker zes verschillende mikroben gekweekt, van welker nadere identificeering om verschillende redenen moest worden afgezien.

Ernstiger schade nog dan door de pneumonie is door den bacillus pseudotuberculosis rodentium (Pfeiffer) aangericht onder de proefdieren.

Deze korte, plompe, soms zelfs op coccen gelijkende,

Gram-negatieve staafjes, veroorzaken bij de cavia (en konijn) een ziekte, wier patholoog-anatomische veranderingen zeer veel gelijken op die welke men bij de tuberculose vindt, soms echter nog meer op die door den pestbacil veroorzaakt. Vooral de gespikkelde, weinig vegroote, pseudotuberculeuze milt is soms nauwelijks van de pestmilt te onderscheiden. Ook biologisch zijn de beide bacillen zeer nauw verwant. Beide vergisten de suikers niet, vormen geen indol, coaguleeren melk niet. De pseudotuberkelbacil schijnt echter ratten moeilijk te infecteeren, vormt geen karakteristieke involutievormen en is ook voor den mensch ongevaarlijk.

De cavia is daarentegen zeer gevoelig vor den bacil. Hoe de besmetting plaats grijpt, is nog niet bekend. Soms komen de gevallen in meerdere hokken tegelijk voor; soms ook gaat duidelijk de besmetting van een bepaald hok uit. Perioden van sterfte wisselen af met weken zonder een enkel sterfgeval. De porte d'entrée is in vele gevallen vermoedelijk de darm. Tenminste zijn in alle door ons met zekerheid gediagnostiseerde gevallen in het mesenterium groote klieren gevonden, die centraal verweekt waren en na enting de bacil van Pfeiffer in reincultuur leverden. Evenwel zou het lang niet onmogelijk zijn, dat sterfgevallen uit onbekende oorzaak (43, 44, 52, 55) eveneens op infectie met den bacillus rodentium berustten. G. Ramon beschrijft dergelijke, experimenteel opgewekte, peracuut verloopende gevallen, waarbij in de organen geen afwijkingen zijn te vinden. Zekerheid hieromtrent bezit ik echter niet. Epidemiologisch is het echter wel mogelijk, want de sterfgevallen vallen in denzelfden tijd als de gediagnostiseerde gevallen van pseudotuberculose. Het is echter ook mogelijk dat de onmatige kalktoevoer ten gevolge van veranderingen in het inhalatie-apparaat de oorzaak dezer sterfgevallen zonder bekende oorzaak is. Natuurlijk is ook een combinatie van beide factoren mogelijk.

De waardeering van de resultaten dezer proevenreeks is ten gevolge van al deze sterfgevallen zeer moeilijk zoo niet onmogelijk geworden. Daarbij komt, dat bij de aan tuberculose gestorven caviae een bijkomstige factor, als bijv. infectie met den bacillus pseudotuberculosis rodentium, niet is uit te sluiten. Opvallend is, dat de levensduur der caviae zeer verschillend is, ook binnen dezelfde groepen en dat in het algemeen geen

duidelijke verschillen te constateeren zijn tusschen de verschillende groepen.

Waar de levensduur dus weinig aanwijzingen gaf omtrent de werking van kalk, moest zooals boven reeds aangegeven is, patholoog-anatomisch nagegaan worden of er verschillen konden gevonden worden, tusschen de longen der wel en niet behandelde caviae. Bij makroscopisch onderzoek konden echter geen verschillen gevonden worden, welke niet voldoende verklaard werden door een verschillend langen duur van het ziekteproces. Een uitzondering maakte cavia 24, die niet geinfecteerd was, maar alle kalkstof had ingeademd, en wier longen den indruk maakten van geheel geindureerd te zijn ten gevolge van chronische bindweefselwoekering. Voor het microscopisch onderzoek werd van iedere long een stukje in paraffine ingesloten en werden coupes gekleurd met 1e haematine-eosine, 2e volgens van Gieson en 3e volgens Ziehl-Neelsen. Zooveel mogelijk werden met elkaar vergeleken longen van caviae uit verschillende groepen, welke ongeveer even lang ziek geweest waren. De tuberculeuze haarden bleken te bestaan uit opeenhoopingen van epitheloïde en lymphoïde cellen met centrale necrose. Reuzencellen zijn, althans in de longpraeparaten, geen enkele keer gevonden. Het peribronchiale bindweefsel was verschillend sterk ontwikkeld, regelmaat in verband met de groepen uit onze proef was echter niet te vinden. Ook bij de contrôledieren, die alleen kalkstof inademden, en bij normale caviae was de rijkdom aan peribronchiaal bindweefsel zeer wisselend. In de tuberculeuze haarden was de hoeveelheid bindweefsel in de jonge haarden zeer gering. In de oudere haarden werd wat meer bindweefsel infiltreerend door den geheelen haard gevonden; van afkapseling, verkalking enz. is niets te vinden.

Vermeld zij hier nog, dat het mikroscopisch onderzoek van de longen van cavia 24 groote bindweefselinfiltraten aantoonde met bijna totaal verlies van specifiek weefsel in de zieke deelen. In enkele cellen van epitheloïden bouw werden kleine donkere korrels gevonden (haematine-eosine), die wellicht op een phagocytose van kalkstofkorrels betrustte. Bij de andere contrôle dieren werden dergelijke cellen, noch de bindweefselinduratie gevonden.

Nr. v.d. cavia	Datum van		Ziekte-duur	R[1])	Lijkopening	diagnose
	Infectie	Dood				
16	26-2-20	21-5-20	85 d.	+	Vergroote subcutane klieren. Groote lever met twee hazelnootgroote abcessen. Abces onder diafragma. Hazelnootgroote mesenteriale klieren. Milt sterk vergroot met enkele geelwitte harden. Geen vocht in pleura of pericard. Long vol tb-haarden, vast, hobbelig. Groote hyluskl.	Algemeene tbc. en pseudotbc.
17	26-2-20	14-4-20	48 d.	+	Vette cavia. Groote lever en milt met tb-haarden. Ascites. In peritoneum en in portagebied groote kl. In thorax vocht. Longen: meerdere tuberkels en kaashaarden. — Groote hyluskl.	Algemeene tbc.
18	26-2-20	4-5-20	68 d.	+	Subcutane kl. vergroot. Wat ascites. Lever en milt sterk vergroot, vol tb-haarden. In porta hepatis enkele kl. Pericard verdikt, bevat wat vocht. Pleura verdikt voornl. aan r. bovenkwab, grootendeels vergroeid. Wat vocht in pleura. In longen talrijke groote en kleine haarden. Een groote kaashaard naast het cor. Sterk vergroote hyluskl ieren.	Algemeene tbc.
19	27-2-20	9-4-20	42 d.	+	In abdomen een coagulum, waarvan de herkomst onbekend is. Lever normaal. Milt iets vergroot. L. bovenkwab en r. onderkwab zijn vast en grauw. Rest is vol tb-haarden. Bronchiaalkl. vergroot.	Tbc. v. d. pulmonen.
20	26-2-20	10-5-20	74 d.	+	Lever en milt sterk vergroot vol tb. haarden. Groote portale, kleinere mesenteriale klieren. In thorax wat vocht. Groot exsudaat in pericard (nootgroot opgezet). Longen met vele tb-haarden. Groote hyluskl.	Algemeene tbc.
21	24-2-20	5-4-20	41 d.	—	In abdomen geen afwijkingen. In thorax roodbruin vcht. Longen: r. bovenkwab roodbruin, vast van consistentie,	

[1]) R beteekend reactie van Römer.

Nr. v. d. cavia	Datum van		Ziekte-duur	R	Lijkopening	diagnose
	Infectie	Dood				
					uitpuilend op sneevlak; verder geen afwijkingen. Bacteriologisch werden 5 verschillende microben gevonden.	Pneumonie en pleuritis.
22	24-2-20	6-6-20	102 d.	—	Geen afwijkingen.	Nihil.
23	24-2-20	11-6-20	107 d.	—	Geen afwijkingen.	Nihil.
24	24-2-20	8-6-20	104 d.	—	Milt wat vergroot, glad, teekening duidelijk. Lever normaal. Longen vast, ongelijk van consistentie. Tal van grijze en witte haarden. Op doorsnee groote, grijze fibreuze haarden.	Chronische pneumonie
25	24-2-20	12-6-20	108 d.	—	Cavia is zeer vet. Milt iets vergroot en vergroeid met borstkas.	? ?
36	18-2-20	16-4-20	58 d.	+	Subcutane kl. wat vergroot. Wat ascites. Lever en milt vergroot, sterk tuberculeus. Gezwollen portale kl. Pericard niet verdikt, nootgroot, met helder vocht opgevuld. Longen vol tb-haarden. Hyluskl. gezwollen.	Algemeene tbc.
37	18-2-20	18-3-20[2])	28 d.	o[1])	Buikholte gevuld met maaginhoud. Maag geperforeerd. Milt iets vergroot met 3 onduidelijke grauwe vlekjes; teekening onduidelijk. Lever en pericard normaal. In de longen beiderzijds meerdere linzen - groote haardjes; rand grauw, centrum geelwit, sommige geheel grauw. Links meer haardjes dan r. Hyluskl. beiderzijds boongroot.	Beginnende tbc. en traumatische maagperforatie.
38	18-2-20	29-3-20	40 d.	+	Liesklieren rood. In sterk gezwollen milt vele tuberkels. In lever enkele kleine haardjes. In portagebied en in mesenterium enkele boongroote kl. In thorax vocht. Pericard vertoont gele vlekken t. g. v. fibrineachtig neer-	

1) Obeteekent: niet verricht.
2) Gestorven onder het verrichten der reactie van Römer.

Nr. v. d. cavia	Datum van Infectie	Datum van Dood	Ziekte-duur	R	Lijkopening	diagnose
					slag. Tusschen r. long, hart en diafragma een met kaas gevulde ruimte, die in verbinding staat met kaashaard in r. long. In beide longen meerdere tuberkels. Bronchiaalkl. sterk vergroot. In uitstrijk van mesenteriaalkl. mikroscopisch tuberkelbacillen gevonden. Een uitstrijkje op agar gaf na 24 uur een reincultuur van pseudo-tuberkelbac.	Algemeene tbc. en pseudotbc.
39	18-2-20	5-4-20	47 d.	+	Subcutane klieren vergroot. Wat ascites. Milt zeer groot, donker van kleur. Lever vergroot met talrijke tb-haarden. In omentum minus hazelnootgroot klierpakket. In Thorax veel vocht. Pericard gevuld met donker vocht tot nootgrootte. In longen groote tb-haarden. Groote hyluskl ieren.	Algemeene tbc.
40	19-2-20	6-5-20	77 d.	+	Subcutane klieren vergroot. Milt flink vergroot, donker, met enkele tuberkels. Lever bevat vele tb-haarden. Portakl. gezwollen. Pericard normaal. In thorax wat vocht. In longen vele tb-haarden, sommige vrij groot. Sterk vergroote hyluskl ieren.	Algemeene tbc.
41	12-3-20	18-5-20	67 d.	o	Subcutane klieren vergroot. Wat ascites. Milt matig vergroot. Lever bevat talrijke tb-haarden. In thorax iets vocht. In longen talrijke haarden, die tendeele vergroeid zijn met de thoraxwand. Pericard verdikt, bevat wat vocht. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
42	11-3-20	27-3-20	14 d.	o	Subcutane klieren licht geinjiceerd. Milt iets vergroot, met vele grauwe en geelgrauwe stipjes. In lever een groote gele haard en talrijke kleine haardjes. In mesenterium meerdere boongroote klieren. Aan longen geen afwijkingen. In porta en hylus geen klieren. Uit mesent. klier en milt wordt een reincultuur van tuberkelbac. gekweekt.	Pseudotbc.

Nr. v. d. cavia	Datum van		Ziekte-duur	R	Lijkopening	diagnose
	Infectie	Dood				
43	11-3-20	20-3-20	19 d.	o	Buik zeer opgezet. Neus met kalk verstopt. R. lieskl. omgeven door wat gelatineus oedeem en wat geinjiceerd. In buik gas en stinkend vuilbruin vocht. Maag propvol, voorwand zeer week. Milt en l. leverkwab wankleurig. Longen niet gecollabeerd, bleek, emphysemateus. Geen tbc. Hyluskl. niet gezwollen.	Maagperforatie? of Pseudo-tbc.??
44	12-3-20	7-4-20	26 d.	o	Subcutane lieskl. niet gezwollen. Sterke meteorismus. Milt iets vergroot met enkele tb-haardjes. Lever normaal. In portagebied een boongroote klier. Enkele tb-haardjes in de longen. Bronchiaalkl. vergroot. In uistrijk van portale klier worden tb-bac. gevonden.	Lichte tbc. Causa mortis?
45	11-3-20	10-6-20	91 d.	o	Subcutane lymphkl. gezwollen. Wat ascites. Zeer groote milt en lever met veel tb-haarden. Groote portale klieren. In mesenterium enkele kleine klieren. In thorax veel vocht. In pericard weinig vocht en verdikkingen. Longen vol tb-haarden. Hylusklieren vergroot.	Algemeene tbc.
46	19-2-20	1-3-20	11 d.	o	Subcutane klieren en testikels geinjiceerd. In mesenterium erwtgroote klieren. Milt iets vergroot met knobbeltjes en witte spikkeltjes. Lever wit gespikkeld. Longen en hyluskl. normaal.	Pseudotbc.
47	20-2-20	30-3-20	39 d.	+	Milt iets vergroot met enkele tuberkels, vergroeid met ribben. In lever enkele kleine haardjes. In thorax vocht. Pericard troebel en verdikt. R. boven op long een pleuritisch beslag. R. tusschen cor en diafragma groote kaashaard. Talrijke tb-haarden in beide Longen. Hylusklieren vergroot.	Tbc. van longen en pericard, beginnende tbc. van milt en lever.

Nr. d. v. cavia	Datum van		Ziekte-duur	R	Lijkopening	diagnose
	Infectie	Dood				
48	20-2-20	12-4-20	52 d.	+	Subcutane klieren gezwollen. Ascites. Milt en lever sterk vergroot met veel tbc. Portale en retroperitoneale klieren vergroot. In longen veel groote tb-haarden, talrijke kleine haardjes. Groote hyluskl.	Algemeene tbc.
49	20-2-20	12-4-20	52 d.	+	Subcutane klieren gezwollen. Milt vergroot, vergroeid en vlekkig. In lever talrijke kleine tb-haardjes. In mesenterium een nootgroot pakket klieren. In thorax vocht. Enkele haarden in de longen. R. top verkaasd en vergroeid met pericard. Groote hyluskl. In de mesenteriale klieren veel pus, waarin mikroscopisch geen bac. Agarculturen leverden reinculturen van pseudotuberkelbac.	Algemeene tbc. en pseudotbc.
50	24-2-20	25-5-20	91 d.	+	Subcutane klieren gezwollen. Wat ascites. Lever vol tb-haarden. Milt matig vergroot met enkele grauwe haardjes. Longen vol haarden gedeeltelijk grauw doorschijnend, gedeeltelijk in centrum geelwit, verkaasd. Wat vocht in thorax. Hylusklieren vergroot.	Algemeene tbc.
51	24-2-20	22-3-20	27 d.	o	Zeer mager. Subcutane klieren licht geinjiceerd. Milt niet vergroot, zonder tuberkels. In lever een paar kleine gele haardjes. In mesenterium enkele klieren. Longen rood en vast van consistentie. In l. long een grauwe tuberkel. Hylusklieren erwtgroot gezwollen. Pus uit mesenteriaalkl. geënt op agar leverde geen pseudotuberculose.	Pneumonie, beginnende longtbc. en pseudotbc.?
52	25-2-20	17-3-20	21 d.	o	Mager. Subcutane klieren normaal. Milt en lever normaal. In longen makroscopisch geen afwijkingen. Hylusklieren niet vergroot.	? ?

Nr. v. d. cavia	Datum van		Ziekte-duur	R	Lijkopening	diagnose
	Infectie	Dood				
53	25-2-20	29-3-20	34 d.	o	Subcutane klieren normaal. Wat ascites. Milt vergroot en vol tb-haarden. Lever talrijke kleine en één groote geelwitte haard. In porta enkele klieren. In longen meerdere tuberkels. Hyluskl. matig vergroot.	Matige algemeene tbc.
54	25-2-20	22-3-20	26 d.	o	Subcutane klieren normaal. Milt klein, duidelijke teekening. In maag bloedingen van het slijmvlies dat met slijm bedekt is. Leverteekening duidelijk, wat ongelijkmatig van tint. Longen bevatten meerdere tuberkels en enkele roode, vaste haarden. Hyluskl. vergroot.	Lichte tbc. van longen en bronchopneumonie.
55	26-2-20	31-3-20	34 d.	o	Meteorismus. Vrij gas in buikholte Darmen niet opgezet. Maagwand zeer week en geperforeerd. Milt nagenoeg niet vergroot, vlekkig, hobbelig. Lever meerdere kleine stipjes. In longen talrijke tuberkels. Hyluskl. vergroot.	? ?

4e Reeks. De twijfelachtige resultaten vereischten een nieuwe proevenreeks, waarin de fouten der vorige zooveel mogelijk werden vermeden. De ongelijkmatige toevoer der kalk was door enkele technische wijzigingen in, en betere bediening van het apparaat in zooverre verbeterd, dat ongelukken van dezen kant niet meer te vreezen waren. Anders was het met de epidemie van pseudotuberculose, daar nog steeds gevallen hiervan voorkwamen bij proefdieren, die voor andere doeleinden werden gebruikt, welke gevallen ook den anderen onderzoekers in het laboratorium grooten last veroorzaakten. Wij besloten daarom alle caviae voor deze nieuwe serie van te voren te vaccineeren.

Van een nauwkeurig geidentificeerden en recent geisoleerden stam van pseudotuberkelbacillen werden agarcultures gemaakt. De 24 uur oude cultures werden gesuspendeerd in zoutsolutie en geschud mit glasparels gedurende 15 min. teneinde een homogene suspensie te krijgen. De suspensie werd zacht gecentrifugeerd om eventueel nog aanwezige vlokken

neer te slaan en geteld volgens de methode van Wright, door een deel der bacillensuspensie te vermengen mit een gelijke hoeveelheid bloed en twee delen gedistilleerd water en de verhouding van bacillen tot erythrocieten te bepalen in een met carbol-thionine gekleurd uitstrijkpraeparaatje, dat in een verzadigde sublimaatoplossing gefixeerd was. Daarna werd de suspensie overgoten met aether en na 24 uur werd gecontroleerd door enting op agar of de bacillen dood waren. Bij de caviae 75—84 werd een vaccin ingespoten, dat gesteriliseerd was door verhitting in een waterbad von 60° C. gedurende een uur.

Begonnen werd met twee caviae (61 en 62) in te spuiten met 50 miljoen bacillen. Daar hun gewicht gedurende de volgende drie dagen toenam, werden den 26-5-20 een 20-tal caviae op deze wijze behandeld. Ook nu bleven de gewichten goed. Enkele dieren kregen een duidelijke lymphklierzwelling. 4 Juni werden 100 miljoen bacillen ingespoten en 11 Juni nog eens 100 miljoen bacillen. Alle caviae verdroegen de vaccinatie goed. De klierzwellingen waren, indien aanwezig, na 2—3 dagen het duidelijkst en na ± 7 dagen verdwenen. Op dezelfde wijze werden op 23 en 30 Juni en 7 Juli nog eens 10 caviae ingeënt.

Van deze caviae succombeerden drie voor het begin van de proef, terwijl twee voor andere doeleinden werden gebruikt. De overgebleven 24 werden in drie groepen verdeeld. 10 caviae werden tuberculeus gemaakt zonder dat zij met kalkinademing werden behandeld; 10 caviae werden gedurende 4 maanden elken dag een uur in de kalkkist geplaatst en daarna op de bovenvermelde wijze geinfecteerd met tuberkelbacillen. Bij de helft der geinfecteerde caviae duurde de inhalatie 10 min., bij de andere helft 15 min., daar wij den indruk hadden gekregen, dat 25 min. (zooals in de vorige reeks) een te massieve infectie verwekte. Zooveel mogelijk werd getracht in de verschillende groepen caviae van gelijk gewicht te vereenigen. 4 caviae inhaleerden alleen kalk, ter contrôle. Daar onder de caviae zoowel mannetjes als wijfjes voorkwamen, werden meerdere dieren zwanger. Het jongen verliep normaal. De jonge dieren hadden geen tuberculose en van een invloed op het tuberculeuze proces ten gevolge van de zwangerschap en lactatie heb ik niets waargenomen.[1])

[1]) Derbé, Paraf en Dautrebande hebben gevonden, dat bij zwangere caviae de intracutane tuberculinereactie na de bevalling negatief wordt en dit 10 dagen blijft. Gedurende dien tijd verloopt op de plaats van inenting de ulceratie wat sneller en intensiever, echter zonder dat het totale verloop, de levensduur, en de viscerale metastatische uitbreiding gewijzigd werden.

Hieronder volgen de protocollen dezer reeks in tabellenvorm.

Nr.v.d. cavia	Datum van			Ziekte-duur	Duur v. d. inf.	Römer	Lijkopening	Diagnose
	1e kalk inademing	infectie	dood					
56	19-4-20	26-8-20	4-11-20	70 d.	10 min.	+	Subcutane klieren gezwollen. Wat ascites. Tbc. van milt, lever, portakl. Longen geïnfiltreerd met tuberkels. Hyluskl.vergroot. Licht hydropericard.	Algemeene tbc.
57	19-4-20	26-8-20	17-12-20	103 d.	10 min.	+	Subcut.kl.gezwollen. Ascites. Uitgebreide tbc. van lever, milt en portakl. Longen vol tb - haarden. Groote hyluskl ieren	Algemeene tbc.
58	19-4-20	26-8-20	26-10-20	61 d.	10 min.	+	Subcut.kl.gezwollen. Ascites. Matige tbc. van milt, lever en portakl. Groot hydropericard en hydrothorax. Longen met talrijke tb-haarden. Matig vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
59	19-4-20	26-8-20	8-11-20	74 d.	10 min.	+	Subcut.kl.gezwollen. Ascites. Tbc. van lever, milt, portale en retroperitoneale kl. Pericard gevuld met haemorrhagisch vocht. Matige tbc. van longen en hyluskl ieren.	Algemeene tbc.
60	19-4-20	26-8-20	1-11-20	67 d.	10 min.	+	Subcut.kl.gezwollen. Ascites. Tbc. van vergroote milt en lever. In pericard sereus vocht. Longen vol tb-haarden. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
61	11-5-20	27-8-20	20-11-20	85 d.	15 min.	?	Subcut.kl.gezwollen Tbc. van lever, milt en lymphkl. In longen vrij groote tbc-haarden, vooral rechts. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.

Nr.v.d. cavia	Datum van			Ziekte-duur	Duur v. d. inf.	Römer	Lijkopening	Diagnose
	1e kalk-inademing	infectie	dood					
62	11-5-20	27-8-20	11-11-20	76 d.	15 min.	+	Subcut.kl.gezwollen. Tbc. van vergroote lever en milt. Groote portakl. In longen vele scherp begrensde haarden; onderaan grootere kaashaarden. Meerdere pleura-adhaesis. Groote hyluskl.	Algemeene tbc.
63	11-5-20	27-8-20	12-11-20	77 d.	15 min.	+	Subcut.kl.gezwollen. Tbc. van sterk vergroote lever en milt. Vergroote portakl. In longen talrijke grauwe haarden, enkele gele haarden. Groote hyluskl.	Algemeene tbc.
64	11-5-20	27-8-20	23-10-20	57 d.	15 min.	+	Subcut.kl.gezwollen Zeer sterke tbc. van lever en milt. Veel ascites. Mesenteriaalkl. vergroot en verkaasd. Evenzoo klieren in omentum minus en in porta. Pericard niet verdikt, gevuld met glashelder vocht. Wat vocht in pleura. In longen talrijke vrij groote haarden. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
65	11-5-20	27-8-20	24-11-20	89 d.	15 min.	+	Tbc. van l. mamma en subcut. kl., lever en milt. In longen talrijke tuberculeuze haarden met fibreuze pleuraveranderingen. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
66	19-4-20		16-10-20			—	Geen afwijkingen.	Nihil.
67	19-4-20		25-11-20			—	Geen afwijkingen.	Nihil.
68	11-5-20		26-11-20			—	Geen afwijkingen.	Nihil.
69	11-5-20		23-2-20			—	Geen afwijkingen.	Nihil.
70		25-8-20	25-3-21	197 d.	10 min.	—	Geen afwijkingen.	Nihil.

Nr.v.d. cavia	Datum van			Ziekte-duur	Duur v. d. inf.	Römer	Lijkopening	Diagnose
	1e kalk-inademing	infectie	dood					
71		25-8-20	2-10-20	38 d.	10 min.	?	Subcut. kl. iets vergroot? Enkele tb-haardjes in lever en in de wat vergroote milt. In longen 4 miliaire haardjes. Vergroote hyluskl.	Beginnende tbc.
72		25-8-20	12-12-20	109 d.	10 min.	+	Subcut. kl. vergroot. Tbc. van de matig vergroote milt, lever en portakl. In longen talrijke tb-haarden. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
73		25-8-20	27-10-20	63 d.	10 min.	+	Subcut. kl. vergroot, links meer dan rechts. Links verkaasd. Lever en milt zeer sterk vergroot en tuberculeus. In longen meerdere tuberkels. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
74		25-8-20	26-11-20	93 d.	10 min.	+	Subcut. kl. vergroot. Lever en milt sterk vergroot en tuberculeus. In pericard en pleura wat vocht. In longen uitgebreide tbc. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
75		25-8-20	15-1-20	128 d.	15 min.	+	Subcut. kl. vergroot. Lever en milt matig vergroot, sterk tuberculeus. In thorax wat vocht. In longen uitgebreide tbc. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
76		25-8-20	20-11-20	87 d.	15 min.	+	In beide testikels verweekte kaas. Lever en milt vergroot en sterk tuberculeus. Milt vergroeid met thorax. Vergroote portakl. Longen vol tb-haarden. Enkele pleura vergroeiingen. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.

Nr.v.d. cavia	Datum van			Ziekte-duur	Duur v d. inf.	Römer	Lijkopening	Diagnose
	1e kalk-inademing	infectie	dood					
77		25-8-20	5-11-20	72 d.	15 min.	+	Subcut. kl. iets vergroot? Ascites. Milt en lever vergroot en tuberculeus. Vergroote portale, mesenteriale en retroperitoneale kl. Vocht in thorax en pericard. Pericard verdikt. In longen zeer veel tuberkels. Zeer groote hyluskl.	Algemeene tbc.
78		25-8-20	21-10-20	57 d.	15 min.	+	Subcut. kl. iets vergroot. Ascites. Vergroote lever en milt met tuberculeuze haarden. Groote mesenteriale en portale klieren. In thorax beiderzijds vocht. In longen veel tb-haarden met talrijke pleuravergroeiingen. Pericard gevuld met vocht, verdikt, met enkele tuberkels. Sterk vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.
79		25-8-20	15-12-20	112 d.	15 min.	+	Subcut. kl. vergroot. Tuberculeuze mammae. Groote, sterk tuberculeuze milt en lever. Vocht in beide thoraxhelften. In longen veel tb-haarden. Vergroote hyluskl.	Algemeene tbc.

Indien wij de resultaten van deze reeks bezien, valt ons direct op, dat vrijwel alle proefdieren, die geïnfecteerd zijn, aan tuberculose te gronde zijn gegaan. Geen enkel geval van pseudotuberculose werd onder de proefdieren aangetroffen. Ook pneumonieën (t. g. v. kalk of van andere aetiologie) kwamen niet voor. Deze reeks geeft dus vrij duidelijk weer, welke de gevolgen zijn van kalkstofinademing bij de via den luchtweg geïnfecteerde tuberculeuze cavia. De resultaten laten zich als volgt samen vatten:

1e. De niet met kalkstof behandelde caviae leven gemiddeld iets langer dan de wel met kalkstof behandelde caviae.

2e. De patholoog-anatomische afwijkingen pleiten niet voor eenigen gunstigen invloed op het verloop der tuberculose, speciaal voor zoover deze in de longen is gelokaliseerd, bij de via den luchtweg geïnfecteerde, met kalkstof inhalaties voorbereide en vervolgens hiermee behandelde cavia.

De keuze van een proefdier bij proefondervindelijk onderzoek behoort tot de moeilijkste punten. Immers het welslagen of mislukken der proeven is voor een groot deel afhankelijk van de deugdelijkheid der dieren. Een bezwaar van de caviae bij de bovenvermelde proeven is hun groote vatbaarheid voor tuberculose, waardoor het uiterst moeilijk wordt een chronische infectie op te wekken. Het meest noodige, een stam van zeer geringe virulentie, stond niet te mijner beschikking. En de vraag rees, of het niet mogelijk zou zijn bij een minder gevoelig proefdier betere resultaten te verkrijgen. Het eenige in aanmerking komende proefdier was het konijn. Zeer gevoelig voor de tuberkelbacillen van het bovine type, biet het een vrij groote weerstand tegen die van het humane type. Bossan heeft een eenvoudige methode aangegeven om konijnen zoodanig te infecteeren, dat de tuberculose tot de longen beperkt blijft. Spuit men nl. een suspensie van tuberkelbacillen in olie in de oorvene van een konijn, dan wordt deze oliesuspensie met den bloedstroom meegenomen naar de longen, waar de olie en hiermee de tuberkelbacillen, blijven hangen in de capillairen en hier een lokale tuberculose ontwikkelen. Nadere bijzonderheden over de techniek en de resultaten zijn niet gepubliceerd, zoodat wij besloten de methode te probeeren.

5e Reeks. Bij drie konijnen wegende tusschen 1700 en 1800 gram wordt een olie suspensie van tuberkelbacillen ingespoten.

Van een drie weken oude cultuur op glycerine-aardappel van een sedert twee jaren in het laboratorium geïsoleerden en voortgekweekten stam, worden voorzichtig de tuberkelbacillen tusschen filtreerpapier gedroogd en daarna gewogen. De bacillen worden daarna in een agaten mortier gewreven tot droog toe en onder zeer langzame toevoeging van steriele olijfolie gesuspendeerd. Is eenmal een homogene suspensie verkregen, dan wordt deze verder met de olie tot de gewenschte verdunning aangevuld, in dit geval tot 10 mgr. tuberkelbacillen per cc. olie. De bewerking in het mortier moet

zeer nauwkeurig geschieden en minstens een half uur duren, daar anders de tuberkelbacillen niet homogeen in de olie verdeeld zijn.

Op 29. 4. 21 wordt bij de konijnen 1, 2 en 3 resp. 3, 5 en 7.5 mgr. tuberkelbacillen langzaam in de oorvene ingespoten. De konijnen vertoonen na de injectie niets bijzonders. Zij komen goed in gewicht aan.

Den 24. 6. 21 worden zij gedood door verbloeding.

Bij alle drie konijnen zijn de longen aangetast. Bij konijn 1 zijn meerdere tuberkels diffuus door beide longen verspreid. Bij konijn 2 is het aantal tuberkels grooter, terwijl bij konijn 3 de tuberkels dicht op elkaar zitten en in een groot deel der longen de alveolen met exsudaat zijn gevuld.

Wij hebben hier dus verkregen een tuberculose der longen, welker intensiteit evenredig is aan het aantal ingespoten bacillen, terwijl althans na 8 wekken geen afwijkingen zijn te vinden in de andere organen. Deze methode leek ons dan ook bruikbaar om de werking van kalkinademing na te gaan op de tuberculeuze konijnen.

6e Reeks. Van een olie-suspensie van tuberkelbacillen wordt bij 10 konijnen 1 cc., overeenkomende met 10 mgr. tuberkelbacillen ingespoten in de oorvene. Zooveel mogelijk wordt getracht, evenals bij de volgende proevenreeksen, konijnen van ongeveer gelijk gewicht te gebruiken. Vijf van deze konijnen worden samen met drie gezonde dieren in de kalkkist geplaatst gedurende aanvankelijk 20 min., later geleidelijk stijgend tot 2 uur per dag. De vijf andere ingespoten konijnen dienden ter contrôle. Helaas waren de resultaten dezer proeven niet zoo goed als wij verwacht hadden. Bij zes van de tuberculeuze dieren werden zeer groote cavernen gevonden in de onderkwabben, die in dunne zakken veranderd waren, terwijl één konijn een week na de infectie dood ging met gangreen van de onderhelft der beide onderkwabben (infarct?). Aanvankelijk dacht ik, dat de groote holten in de onderkwabben een gevolg waren van een te massieve infectie, ofschon twee dingen hier tegen pleitten. 1e De afwijkingen in de bovenkwabben waren gering in verhouding tot die der onderkwabben en 2e in de mikroscopische praeparaten werden slechts weinig tuberkelbacillen gevonden.

Nr.	Datum van de			Levens-duur	Gewichten					Obductie
	infectie	kalkin-ademing	dood		12—10	19—10	7—11	24—11	7—12	
4	—	13-10-21	2-1-22	82 d.	1750	1850	1850	1830	1870	Meerdre kleine en groote haarden in beide longen. Interlobair empyeem r. Pericarditis. In pus streptococcen.
5	—	13-10-21	15-2-22	126 d.	1600	1640	1740	1860	1910	Gedood door verbloeding. Geen afwijkingen.
6	—	13-10-21	13-12-21	62 d.	1870	1870	1820	1640	1400	Geen afwijkingen.
7	12-10-21	13-10-21	19-10-21	8 d.	1570	1300	—	—	—	Necrose v. d. onderhelft van beide onderkwabben en l. bovenkwab. Geelwit met haemorr. rand op de grens.
8	12-10-21	13-10-21	19-21-21	69 d.	1810	1840	1840	1800	1550	In beide onderkw. groote cavernen. In bovenkwab miliaire haarden.
9	12-10-21	13-10-21	21-11-21	41 d.	1470	1420	1100	—	—	Beide onderkw. vergroeid met thorax. Zij vormen 2 groote blazen. Rest der longen vol tb-haarden.
10	12-10-21	13-10-21	15-2-22	127 d.	1520	1470	1540	1510	1600	Gedood door verbloeding. Meerdere miliaire haarden in de longen.
11	12-10-21	13-10-21	22-11-21	42 d.	1520	1400	1500	—	—	Beide onderkw. vergroeid met thorax. In r. onderkw. groote holte. Verder talrijke haarden in de longen, enkele in de nieren.
12	12-10-21	—	15-11-21	35 d.	1720	1730	1810	—	—	Beide bovenkw. vergroeid met thorax. In beide onderkw. groote necrotische kaasachtige massa. Adhaesies met diafragma en pleura.
13	12-10-21	—	14-12-21	64 d.	1600	1640	1750	1650	1290	In beide onderkw. vele miliaire haarden. Bovenkw. sterken geïnfiltreerd.
14	12-10-21	—	15-2-22	127 d.	1550	1480	1520	1460	1500	Gedood door verbloeding. Talrijke tuberkels. Onderkw. ten deele necrotisch.
15	12-10-21	—	3-12-21	53 d.	1870	1900	1940	1900	—	Longen geheel geïnfiltreerd. Groote holten in de onderkw.
16	12-10-21	—	28-11-21	48 d.	1790	1790	1870	1700	—	Wat ascites. In nieren enkele witte puntjes. Longen vol tuberkels. In l. onderkw. groote holte. Talrijke pleura-adhaesies.

In de 7e Reeks, welker protocollen hier verder niet vermeld zullen worden, werd dit nog duidelijker. De resultaten van de 6e reeks waren nl. van dien aard, dat een nieuwe reeks werd noodig geacht, waarbij den proefdieren minder tuberkelbacillen werd ingespoten. Van de tien met 3 mgr. tuberkelbacillen behandelde konijnen stierven er echter vijf binnen 14 dagen, waarbij duidelijk alle stadia van infarctvorming tot verweeking toe werden gevonden. Na 3-4 weken was de verweekte massa geresorbeerd of naar buiten bevorderd en was een dunne pleurazak overgebleven. Hieruit besloten wij, dat ook de groote holten in de onderkwabben, die wij in de vorige reeks zoo veelvuldig hadden aangetroffen, een gevolg waren van infarctvorming t. g. v. verstopping van eentak van de arteria pulmonalis met de ingespoten olie.

Den 1-2-22 werden nu weer tien konijnen ingespoten met een homogene suspensie van tuberkelbacillen in olie. Ieder konijn kreeg 3 mgr. bacillen in ½ cc. olie. De olie werd heel

Nr.	Datum van de			Levensduur	Gew. op 1-2-22	Obductie
	infectie	kalkinademing	dood			
30	1-2-22	2-2-22	4-4-22	63 d.	1680	Darmen verkleefd. Sterke roodheid van pylorus en begin van duodenum. Longen bevatten vele zeer kleine tuberkels, ten deele geconflueerd.
31	1-2-22	2-2-22	8-3-22	36 d.	1600	Uitgebreide tbc. van beide longen. Longen zijn grauwglazig met witte stippen. In uitstrijk van longen vele tuberkelbacillen.
32	1-2-22	2-2-22	17-2 22	17 d.	1750	Goede voedingstoestand. Onderkwabben der longen geelwit, vast, beiderzijds een holte insluitend.
33	1-2-22	2-2-22	20-2-22	20 d.	1630	Streptococcen - pneumonie van r. onderkwab.
34	1-2-22	2 2-22	8-5-22	107 d.	1960	Peritonitis. Darmen verkleefd. Lever zeer bleek. Pericard met fibrinevlokken bedekt. Dubbelzijdig empyeem. R. boven- en l. middenkwab rood en vast. Verspreid door de longen meerdere tuberkels, twee ter groote van een erwt. In plus vele diplococcen.

Nr.	Datum van de			Levens-duur	Gew. op 1-2-22	Obductie
	infectie	kalkin-ademing	dood			
35	1-2-22	—	4-2-22	4 d.	1770	Onderkwabben voelen iets vaster aan. Verder geen afwijkingen.
36	1-2-22	—	3-2-22	3 d.	1600	In beide longen uitgebreide pneumonie (streptococcen). Verder geen afwijkingen.
37	1-2-22	—	4-2-22	4 d.	1700	Infiltraat van beide onderkwabben. Verder geen afwijkingen.
38	1-2 22	—	21-2-22	21 d.	1600	L. onderkwab rood en vast. R. onderkwab vast en roodgevlekt. Geen duidelijke microben gevonden.
39	12--22	—	16-3-22	44 d.	1850	Subcutaan en intramusculair abces van voorste buikwand Uitgebreide peritonitis. Groote bleeke lever. In longen enkele tb-haardjes. De pus uit abces en buik bevat massa coccen en bact.
40	—	2-2-22	8-5-22	106 d.	1950	Gedood door verbloeding. Geen afw.
41	—	2-2-22	21-2-22	22 d.	1570	Zeer vermagerd. Geen afw.
42	—	2-2-22	20-3-22	47 d.	1610	Pneumonie en pleuritis van r. onderkwab. Diplococcen.

langzaam ingespoten in een oorvene; iedere injectie duurde 3—5 min. Op deze wijze hoopte ik te voorkomen, dat grootere oliedruppels in de circulatie kwamen en een longvat verstopten. Zoocals uit de tabel blijkt, zijn een groot aantal dieren aan infecties gestorven, terwijl infarctvorming niet geheel vermeden kon worden. Eén konijn slechts, dat met kalk behandeld is, heeft een wat langeren ziekteduur bereikt (34). Het is gestorven aan een intercurrente infectie, terwijl het proces in de longen niet zeer uitgebreid is. De niet behandelde dieren zijn echter alle in betrekkelijk tot zeer korten tijd gestorven aan secundaire infecties, zoodat wij dus niets hebben om mee te vergelijken. Deze heele serie laat dus ook weer geen enkele conclusie toe. Kwaad hebben wij van de kalkbehandeling niet gezien, maar als poging om de therapeutische waarde hiervan te bepalen, is deze reeks evenals alle proeven, die ik met konijnen heb genomen, als een mislukking te beschouwen.

Litteratuur.

Fissac, J. de hyg. y de tub. 1909. Gec. naar Loew, Zur chem. Physiol. des Kalks bei Mensch und Tier, 1916, p. 39.

Sommerfeld, Tonindustrie-Zeitung, 1917.

Bandelier en Roepke, Klinik der Tuberkulose, 1920.

Dubois, Injections de saccharate de chaux dans le parenchyme pulmonaire, dans les muscles etc. Comptes Rendus de la Soc. de Biol., 11. Jan. 1919.

Flügge, Verbreitung und Bekämpfung der Tuberkulose, 1908.

Sticher, Über die Infectiosität in die Luft übergeführten tuberkelbazillenhaltigen Staubes, in Flügge, l. c.

Chaussé, Recherches complémentaires sur la contagion tuberculeuse. Annales de l'Institut Pasteur, Bd. 28, 1914, p. 787.

Ramon, Études sur le bacille de Mallassez et Vignal. Annales de l'Instit. Pasteur, Bd. 28, 1914.

Müller, Die Verwendbarkeit der intracutanen Tuberkulinprobe zur Diagnose der Meerschweinchentuberkulose, Centralbl. f. Bakt. u. Infekt.-Krankh. I, Bd. 84.

Debré, Paraf en Dautrebande, Comptes Rendus de la Soc. de Biol. 3en 17 Juli, 1920.

Bossan, Procédé pour rendre un lapin exclusivement tuberculeux pulmonaire, Comptes Rendus de la Soc. de Biol., 10 Jan. 1920.

Stof en tuberculose.

Dat stof schadelijk is voor de longen en het voorkomen van tuberculose zou bevorderen, was reeds lang bekend. In alle handboeken vindt men uitvoerige statistieken, die aantoonen, dat bij steenhouwers en andere arbeiders in stoffige beroepen een zeer hooge sterfte voorkomt tengevolge van aandoeningen der luchtwegen. Ook de oude litteratuur vindt men daar historisch behandeld. (Zie ook het Rapport over Steenhouwersarbeid en Steenhouwersziekte.)

Nadat Traube had aangetoond, dat koolstof de oorzaak was van de zwarte kleur der longen van kolenarbeiders en Zenker de ijzerlong had beschreven, werd door Meinel in 1869 het ziektebeeld van de chalicosis pulmonum vastgelegd als doodsoorzaak van de steenhouwers. Nauwkeurige onderzoekingen over de pathogenese dezer afwijkingen zijn vooral verricht door Arnold. Latere onderzoekers (Beck e. a.) hebben hieraan weinig belangrijks toegevoegd. Kort samengevat berusten de veranderingen tengevolge van de stofinademing voornamelijk op een resorptie en afzetting van het stof, hetzij direct, hetzij door middel van zoogen. stofcellen, in de periïnfundibulaire, peribronchiale en perivasculaire lymphvaten en in het bindweefsel. Dit leidt niet slechts tot de vorming van kleine miliaire bindweefselhaardjes, maar op den duur ook tot een diffuse bindweefselwoekering rondom de bronchi en kleine vaatjes. Naast deze multipele perilymphangitis fibrosa vinden we ook een endolymphangitis, die een verstopping der lymphvaten door een opeenhooping van afgestooten endotheelcellen en stof veroorzaakt.

Van de veranderingen in de luchtwegen zelf zij slechts herinnerd aan de afstooting van epitheelcellen van trachea, bronchi en alveolen, de vorming van stofcellen en de catarrhale verschijnselen. De stofcellen kunnen de alveolen afsluiten en

zoo aanleiding geven tot kleine fibreuze of hyaline haardjes in de longen (endo- en perialveolitis nodosa [Arnold]).

Welke invloed deze afwijkingen hebben op de besmettingskans, resp. uitbreiding der tuberculose, is moeilijk a priori te zeggen. Allereerst is het nog niet volmaakt zeker, dat de hooge sterfte in de stoffige beroepen, die volgens de statistiek voor zoo een belangrijk deel op tuberculose zou berusten, ook werkelijk een gevolg is van de infectie met tuberkelbacillen en of de chalicosis pulmonum niet onafhankelijk van de tuberculose tot den dood kan voeren onder een ziektebeeld, dat klinisch geheel als tuberculose imponeert. Dat dit mogelijk is, is zeker. Uit de patholoog-anatomische onderzoekingen van Meinel (1869) bleek, dat de chalicosis pulmonum, ondanks de groote gelijkenis, bestond onafhankelijk van de tuberculose. Andere onderzoekers vonden, dat in de longen van proefdieren, na inademing van vreemde, niet-specifieke stoffen veranderingen konden optreden, die met de toen ter beschikking staande middelen, niet te onderscheiden waren van tuberculose [Schottelius (1878), Winkler (1879), Wargunin (1880)]. Deze onderzoekingen vallen echter allen voor Koch's ontdekking van den tuberkelbacil. Daarom winnen de proeven van Arnold (1885) aan waarde, omdat hij bij zijn onderzoek reeds in staat was de tuberkelbacillen te herkennen en ook bevestigde, dat knobbeltjes en bindweefselwoekering in de longen een niet-specifieke oorzaak konden hebben. In 1895 beschreef Beck uitvoerig een geval van steenhouwerslong met een uitvoerig overzicht van de pathologische anatomie door hem en door anderen vóór hem gevonden. Deze meening ontwikkelde zich later vooral in de Engelsche litteratuur. Arlidge (1892), Tatham (1897), Andrews (1900), Olliver (1902), Collis (1915), Wheatley[1]) e. a. zijn op grond van anatomische, klinische en statistische onderzoekingen tot de overtuiging gekomen, dat er gevallen voorkomen van „phtisis" in de stoffige beroepen, die geen tuberculose zijn. Uit de Hollandsche litteratuur is mij alleen bekend, dat Elias onder 24 gevallen slechts tweemaal tuberkelbacillen vond in het sputum van van tuberculose verdachte steenhouwers. Al geldt voor het zoeken naar tuberkelbacillen de spreuk „de aanhouder vindt", toch

[1]) De Engelsche auteurs zijn geciteerd naar Cobbett, The Causes of Tuberculosis.

geven zijn cijfers te denken en dringen zij tot een kritische beschouwing van het postulaat der steenhouwerstuberculose, zooals dit o. a. in Heyermans' Handboek der Beroepsziekten nog wordt verdedigt en dit te meer, waar b. v. in het officieele Rapport van 1910 heelemaal niet naar tuberkelbacillen is gezocht. Ook Sleeswijk betwijfelt of er wel zooveel tuberculose voorkomt onder de steenhouwers en Josselin de Jong deelde in 1919 een nauwkeurig onderzocht geval mee van z. g. steenhouwerstuberculose. Bedoelde patient was 66 jaar oud, hoestte al lang en werd in het ziekenhuis opgenomen met een plotseling opgetreden, heftige haemoptoë, welke zich 14 dagen later herhaalde met doodelijken afloop. Tuberkelbacillen waren niet gevonden. Bij de obductie werd een typische chalicosis pulmonum gevonden. De bloeding was ontstaan door bersting van de uitgezette dunne bloedvaten. Andere onderzoekers meenen echter, dat tuberkelbacillen dikwijls schaarsch zijn, maar zelden ontbreken in het sputum en dat wellicht in de eerste stadia de ziekte uitsluitend een gevolg is van de stofinademing, maar dat het in de latere stadia bijna steeds de infectie met tuberkelbacillen is, die tot den dood voert. (Tonking, Ritchie). Aan den anderen kant moeten wij ons afvragen, hoe komt de tuberculeuze infectie tot stand. Zoolang hierop geen ondubbelzinnig antwoord gegeven kan worden, zullen wij rekening moeten houden, zoowel met de mogelijkheid van een infectie (desgewenscht reïnfectie) van buiten af, als met een actief worden van reeds in het lichaam aanwezige bacillen, die van een vroegere, goedaardig verloopen infectie zijn overgebleven.

Ten opzichte van de eerste mogelijkheid zegt Arnold, dat men zich kan voorstellen, dat door de veranderingen in den tractus respiratorius in de steenhouwerslong het indringen der tuberkelbacillen begunstigd wordt, daarentegen de afvoer belemmerd wordt. Hij voegt er echter aan toe „ob und in wie weit eine solche Vorstellung zulässig ist, lässt sich vorerst nicht beantworten". Tendeloo gelooft, dat de bindweefselnieuwvorming de ademhalingsbewegingen van de veranderde en aangrenzende luchtblaasjes vermindert. Fraenkel meent, dat de verstopte lymphwegen den afvoer van de ingedrongen tuberkelbacillen onmogelijk maken, waardoor deze zich vrij kunnen ontwikkelen.

Vragen vij ons echter af hoe de tuberculose der longen geneest, dan blijkt, dat de bindweefselvorming, die volgens de bovengenoemde onderzoekers de tuberculose zu bevorderen, bijna steeds een gaarne gezien verschijnsel is bij onze tuberculeuze patienten, omdat wij haar als een prognostisch gunstig teeken beschouwen. Immers zij is het juist, die het tuberculeuze proces tot stilstand brengt, zelfs tot genezing leidt. Het is nog niet zoolang geleden, dat men het samengaan van tuberculose en bepaalde vormen van lues als een gunstige combinatie beschouwde, daar de lues de bindweefselvorming aan zou zetten, een leer, die in Frankrijk o. a. door Sergent nog steeds verdedigd wordt. Een verklaring voor deze tegenstrijdigheid zal dan ook niet in de qualitatieve, maar in de quantitatieve zijde van het proces gezocht moeten worden. Het zelden samengaan van anthracosis en tuberculose stemde velen reeds tot nadenken. Fraenkel wijst er op, dat het niet steeds de ernstige graden van pneumoconiose behoeven te zijn, die met de tuberculose gecompliceerd worden. Een te veel aan stofophooping zal volgens hem onder bepaalde omstandigheden de ontwikkeling en uitbreiding der longtuberculose kunnen verhinderen, een minder sterke ophooping deze juist bevorderen. En Bäumler schrijft, dat hij onder de talrijke gevallen van pneumoconiose, die hij heeft waargenomen, gevallen ontmoette, die bij hem den indruk opwekten, dat de voortdurende stofinademing met haar neiging tot bindweefselvorming, die aan de tuberculeuze infectie voorafging, deze gunstiger deed verloopen, dan in analoge gevallen zonder deze stofinademing.

Tegen de meening van Fraenkel pleit wel, dat het typische beeld van de chalicosis pulmonum met verweeking der bindweefselhaarden en cavernenvorming, de echte pseudotuberculosis chalicotica juist opgeleverd wordt door de zware vormen van chalicosis. En al mogen nu gevallen bekend zijn, die vrij gebleven zijn van infectie met tuberkelbacillen, de regel is het niet. En wie zou ten slotte precies kunnen uit maken, indien tuberculose aanwezig is, wat op rekening van de tuberculose komt en wat als reactie op het stof is ontstaan?

Het komt mij dan ook voor, dat indien een gunstige invloed op de tuberculose mogelijk is, deze niet wordt uitgeoefend door de massieve wolken van sterk prikkelende stofsoorten, maar veeleer door de langzame en langdurige inade-

ming van niet te sterk prikkelend stof, die voert tot een uiterst chronische bindweefselvorming, die het natuurlijke genezingsproces, dat wij in meer of minder sterke mate bij iedere tuberculose aantreffen, ondersteunt. De long wordt gesterkt in zijn strijd tegen het virus. In gevallen, dat de stofinademing zelf niet in staat is bindweefselvorming in het leven te roepen is het denkbaar, dat de ingedrongen tuberkelbacillen door summatie van prikkels een sterkere reactie opwekken, dan zij anders zouden hebben gedaan en zoo zou zich dan ook hier de heilzame werking van het stof kunnen doen gelden.

Lijkt het dus het waarschijnlijkst, dat bacillen, die van buiten af de long binnendringen in gevallen van lichte chalicosis en praechalicosis een vermeerderde weerstand zullen vinden, terwijl zij zich in zware gevallen gemakkelijker zullen kunnen ontwikkelen, dan geldt voor oude haarden met ingekapselde bacillen hetzelfde. In de lichte gevallen zal de natuurlijke neiging tot inkapseling worden versterkt, terwijl in de zware gevallen het weefselverval den bacillen een weg baant.

In het eerste gedeelte van dit proefschrift heb ik nader uiteengezet, waarom ik meen te mogen aannemen, dat de invloed van kalkstof op de tuberculose in tegenstelling tot het zandsteenstof geen nadeelige, wellicht zelfs een nuttige is. Wij zullen nu moeten trachten dit feit onder het licht der bovenstaande beschouwingen te bezien.

Reeds Halter zocht voor de door hem het eerst beschreven feiten een verklaring. Aan het kalkstof, dat in groote hoeveelheid wordt ingeademd, hecht hij weinig waarde. Dit blijft vornamelijk hangen in mond, neus en keel. Wat dieper komt wordt omgezet in het onschadelijke $CaCO_3$. Dit werkt misschien secreetoplossend. Verkalking van tuberculeuze haarden geschiedt steeds langs den bloedweg en is dus hier van geen belang, te meer, daar kalk per os toegediend geen invloed heeft op de tuberculose. Hij wijdt dan ook zijn aandacht voornamelijk aan den drogen bodem en de droge, heete lucht. Bij de hem bekende bedrijven kruipen de arbeiders n. l. in de nog niet geheel afgekoelde ovens, waar de luchttemperatuur 40 tot 70° C. is. Hij voert dan tal van argumenten aan, om aan te toomen, dat dit wel gunstig moet werken o. a. door de plaatselijke en algemeene temperatuurstijgingen, die het gevolg

der inademing zouden zijn, welke gepaard gaat met een intensievere stofwisseling en sterke vochtsecretie, terwijl ook de droge, heete lucht minder tuberkelbacillen zal bevatten. Hij raadt dan ook aan, om als therapie bij tuberculose toe te passen Romeinsch-Iersche baden en heete luchtinhalaties (120—190° C.). Grab valt twee jaar later de ietwat phantastische theorie van Halter aan. Ook hij zegt weinig over de kalkinademing. Het inademen van droge, heete lucht acht hij echter van geen belang, daar experimenteel aangetoond is door Mosso en Rondelli, dat oververhitte lucht al afgekoeld is tot de lichaamstemperatuur reeds voordat de lucht in de longen komt. Bovendien vindt men bij glasblazers, die toch ook heete lucht inademen, juist veel tuberculose, in tegenstelling tot de kalkarbeiders. Blijkens zijn statistiek (zie boven) is ook de heele bevolking van het dorp Hlobutchep in de buurt der kalkovens minder vatbaar voor tuberculose. Het drinkwater is ook in andere plaatsen zeer kalkrijk o. a. in Praag, met zeer hooge tuberculosestertte. Hij gelooft dan ook, dat het slechts de lucht kan zijn, die de verbrandingsproducten der kalkovens bevat, die een geneeskrachtige werking heeft. Hij noemt verder enkele bekende medici (o. a. Prof. Oppolzer, v. Jaksch enz.) die zich zelf of hun naaste bloedverwanten in Hlobutchep zagen genezen. Buttowitz, dat aan den anderen kant van de berghelling ligt, waar de bodem hetzelfde is, zelfs het kalkstof op de straten ligt, kan echter van de kalkovendampen niet genieten, want de wind waait zoo, dat deze dampen niet in Buttowitz komen. Hoe het kalkstof op de straten van Buttowitz terecht komt, vermeldt hij echter niet.

Uitgaande van het verschil in werking der verschillende stofsoorten zijn ook vele onderzoekers verleid tot het opstellen van hypothesen, die echter meestal onvoldoende gegrondvest waren. Elias somt in zijn proefschrift een vijftal op, waarvan er twee: de zwaarte van de stofdeeltjes en hun hardheid, buiten beschouwing kunnen blijven.

1e. Omtrent de hoevelheid stof merkt Elias op, dat ofschoon de gegevens van de inspecteurs van den arbeid nogal verschilden, hijzelf geen verschil waarnam in de grootte van het stofwolkje, dat ter hoogte van de mond zweefde, wanneer verschillende steensoorten op dezelfde wijze bewerkt worden.

Niet geheel juist lijkt mij zijn meening, dat „hoesten op een steenhouwerij niet meer voorkomt, dan waar ook in het gewone leven". In de eerste maanden hoesten de arbeiders wel degelijk meer, maar langzamerhand raken zij eraan gewend en houdt het hoesten op.

2e. Hirt, Cornet, Sommerfeld, Wegman, Koelsch, Norris en Landis zoeken de verklaring in den vorm der stofdeeltjes, hoe spitser hoe gevaarlijker. Het is mogelijk, dat de scherpe puntjes het bronchiaal- en alveolairepitheel makkelijk beschadigen, al moet niet vergeten worden, dat met name in de alveolen de stofdeeltjes zeer klein zijn (maximum is 0.01 mm, Collis) en dus de puntjes nog veel kleiner, maar groot is deze invloed toch niet, want er zijn stofsoorten, die in puntigheid niet onderdoen voor zandsteen en het er in dit opzicht zelfs van winnen, die veel minder schadelijk zijn dan zandsteenstof zooals bijv. marmerstof. Sommerfeld maakt hier reeds opmerkzaam op en zijn meening wordt door anderen bevestigd. Collis b. v. meende, dat het gevaar afnam naar mate het stof meer kalk bevatte; in latere publicaties zou ook bijmenging van aluminium een gunstigen invloed uitoefenen (Sydney Smith, Collis, Brownlee, Haldane). Een bevestiging hiervan vinden wij in het onderzoek van Sleeswijk, uit wiens chemisch onderzoek blijkt, dat de rangschikking der steensoorten volgens hun gevaarlijkheid parallel gaat met hun kalkgehalte. Ook uit de in het eerste gedeelte medegedeelde statistieken blijkt duidelijk het verschil tusschen zandsteenstof en kalkhoudende stofsoorten.

M. i. moet dan ook met de physische en chemische eigenschappen der stofsoort wel degelijk rekening worden gehouden. Het meest voor de hand ligt dan wel een verband te zoeken met de oplosbaarheid der kalkverbindingen. von Inns vond, dat in dierproeven ingeademde kalkstof na korten tijd uit de longen verdwenen is, vermoedelijk door resorptie van het koolzuurhoudende bloed. Eulenberg acht dan ook om deze reden het gevaar van het stof in de kalkovens niet groot, terwijl ook Sommerfeld bij gebrek aan een betere verklaring, aan de chemische samenstelling van het stof een rol wil toekennen, zonder hier echter verder over uit te wijden. Men zou zich dit zoo kunnen voor stellen, dat onoplosbare stofsoorten, door hun blijvende aanwezigheid in de longen na de inademing een veel langdurigeren prikkel uitoefenen op het longweefsel

en dus sneller zullen leiden tot de verschijnselen der pneumoconiose en de gevolgen van dien, o. m. tuberculose. Het oplosbare stof daarentwegen verdwijnt spoedig uit de longen, werkt dus maar kort in op het weefsel en zal dus veel minder snel aanleiding geven tot reactieve processen. De bindweefselvorming zal gering zijn, soms zelfs achterwege blijven, zoodat nog een tweede prikkel b. v. tuberculeuze infectie noodig is, om haar tot waarneming te brengen, zooals dit hierboven reeds besproken is.

De meer chemische zijde van het vraagstuk is zeker niet minder belangrijk. Op de beteekenis der kalkstofwisseling voor de tuberculose zullen wij later nog uitvoeriger moeten ingaan. Ik wil hier slechts op de mogelijkheid wijzen, dat de geresorbeerde kalk uit de longen het lichaam ten goede kan komen. Heubner en Rona hebben aangetoond, dat de hoeveelheid kalk, die het lichaam langs de luchtwegen wordt toegevoerd, zeer belangrijk kan zijn. Zij behandelden katten met calciumchloride, dat den proefdieren op verschillende wijzen werd toegediend en zagen dan een zeer belangrijke stijging van den kalkspiegel in het bloed, die enkele uren aanhield, indien de kalkoplossing intra-tracheaal werd ingespoten of door middel van een spray werd geïnhaleerd. Een verklaring voor de gunstige werking van kalkstofinademing in tegenstelling tot die van zand kan dus niet volledig genoemd worden, indien zij geen rekening houdt met de chemisch-biologische werking van het geresorbeerde calcium.

Litteratuur.

Steenhouwersarbeid en steenhouwersziekte, Rapport, Rotterdam, 1910.
J. Arnold, Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase 1885.
A. Beck, Ueber Veränderungen der Lungen bei Steinmetzen, Vierteljahrschrift f. gerichtl. Medizin 1895.
Meinel, Ueber die Erkrankungen der Lungen durch Staubinhalation, 1869. Geciteerd naar Arnold, Beck e. a.
Schottelius, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung inhalierter Substanzen, Virchow's Archiv Bd. 72, 1878.
C. Winkler, Over Virus tuberculosum. Diss. 1879.
Wargunin, Ueber die bei Hunden durch Inhalation der Sputa phtisischer Individuen und anderer organischen Substanzen erzeugten Lungenkrankheiten, Virchow's Archiv Bd. 96, 1884.
Olliver, Diseases of occupations, 1907.
Cobbett, The causes of tuberculosis, 1917.
Collis, Moore, Greenwood, Industrial tuberculosis, Lancet, 1918.

Araï, Ueber Chalicosis pulmonum, Virchow's Archiv Bd. 228, 1920.
Elias, Iets over steenhouwers en hun vak, Dissertatie, 1909.
Heyermans, Handboek tot de kennis der beroepsziekten, 1908.
Sleeswijk, Stof en tuberculose, Tijdschrift voor Sociale Hygiene, 1917.
De Josselin de Jong, Een steenhouwerslong en de tuberculose der steenhouwers. Verslagen van het klinisch genootschap te Rotterdam, 1919.
Tendeloo, Studien über die Ursachen der Lungenkrankheiten, 1902.
Fränkel, Geciteerd uit Mohr- und Staehelin's Handbuch, Bd. 2, Pag 519.
Émile Sergent, Syphilis et Tuberculose, 1907.
Emile Sergent, Études cliniques sur la tuberculose, 1920.
Bäumler, Zur Diagnose der durch gewerbliche Staubinhalation hervorgerufenen Lungenveränderungen. Münch. Med. W., 1900.
Halter L. c.
Grab, l. c.
Cornet, Die Tuberkulose, 1907.
Sommerfeld, Handbuch der Gewerbekrankheiten, Berlin, 1898.
Wegmann, Der Staub in den Gewerben u. s. w. Arch. f. Hygiene, Bd. 21, 1894.
Koelsch, Porzellanindustrie und Tuberkulose, Brauer's Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 42, 1919.
Norris and Landis, Diseases of the Chest, 1920.
Collis, Milroy lectures, Lancet, 1915.
Sydney Smith and Edgar L. Collis, Report on the manufacture of silica bricks and other refractory materials etc., 1919.
J. Brownlee, An investigation into the epidimiology of phtisis in Great-Britain and Ireland, London, 1918.
Haldane, Gerefereerd in de Annales d'hygiène publique etc. 1919. 32.
v. Inns, Experimentelle Untersuchungen über Kieselstaubinhalation. Archiv für exper. Path. und Pharmak. Bd. 5, 1876.
Eulenberg, Handbuch der Gewerbehygiene, Berlin, 1876.
Heubner und Rona, Ueber den Kalkgehalt des Blutes bei kalkbehandelten Katzen, Bioch. Zeitschr. Bd. 93, 1919.

Kalk als geneesmiddel bij tuberculose.

De toepassing van het calcium als geneesmiddel bij de tuberculose dateert al van heel lang geleden. Weinig calciumverbindingen missen het voorrecht dienstig te zijn gemaakt aan de bestrijding dezer ziekte. Malet (1868) beval het jodide aan, Normet (1875), Frémineau (1872) het phosphaat, Bell (1877), Sawyer (1880) het chloride. In Weenen roemde Kolischer (1887) de kalkbehandelin zeer. Aanvankelijk berustte de theoretische grondslag alleen op het feit, dat in de gewezen tuberculeuse haarden zoo vaak kalk afgezet wordt — in het midden latende of men een verkalkte haard, die levende tuberkelbacillen bevat als genezen beschouwen mag — en men meende dit proces te kunnen bevorderen door de toediening van grootere hoeveelheden kalk.

Merkwaardigerwijze is men in de laatste jaren door een analoge redeneering gekomen tot het toedienen van silicium als geneesmiddel bij tuberculose. Aangezien bindweefsel veel silicium bevat, achtten Rössle, Kahle, later ook Kobert, Kühn en Kesseler het waarschijnlijk, dat nu ook rijkere toediening van siliciumpraeparaten de bindweefselvorming zou aanzetten. Natuurlijk ontbreken de dierproeven niet (met gunstig resultaat!) en Heltwig toonde aan, dat Si leucocytose verwekt. Verder overtuigen de klinische publicaties den ongeloovige van de deugdzaamheid van het middel. Wie dan nog twijfelt, geve het middel gecombineerd met calcium en de resultaten zullen zoo mogelijk, nog beter zijn. Moeilijk is slechts een keuze uit de talrijke reeds in den handel zijnde praeparaten.

In de negentiger jaren ontwikkelde zich voornamelijk in Frankrijk een theorie, die het probleem dieper trachtte te vatten, volgens welke de tuberculose zich bij voorkeur zou ontwikkelen op den bodem van een kalkarm organisme. Deze theorie berustte eenerzijds op chemisch-pathologisch onderzoek, anderzijds op waarnemingen in de kliniek. Het waren vooral Robin, Ferrier en zijn leerling Sergent, die deze theorie in talrijke publicaties verdedigden en de kalkzouten op groote schaal toepasten in de kliniek.

Volgens deze Franschen zou in het z. n. praetuberculeuze of volgens Sergent beter praephtisische stadium een verarming plaats grijpen aan kalkzouten, die aan te toonen is door de vermeerderde kalkuitscheiding in urine en faeces. Zij meenen dat het samengaan van perioden van tandcaries en actief worden van tuberculose te verklaren is, doordat beide berusten op een decalcificatie van het organisme, die zich o. m. uit in sterke phosphaaturie. Evenzoo zouden zwangerschap en lactatie gastroenteritis (kalkuitscheiding door den darm), leverziekten (uitscheiding van urinezure kalk) en aandoeningen van klieren met interne secretie de tuberculose bevorderen. Van de laatste zou vooral de bijnier van belang zijn daar haar rol voor de kalkretentie reeds lang bekend was (osteomalacie, versnelde callusvorming onder adrenalinegebruik, arteriosclerose t. g. v. adrenaline etc.). Ook zou in streken met koolzure kalkhoudend drinkwater veel minder tuberculose voorkomen dan in streken met kalkarm of zwavelzure kalk-houdend water. (Het laatste zou volgens Sergent n. l. decalcificeerend werken.)

Het is van het grootste belang in verband met het door mij verrichte onderzoek om na te gaan in hoeverre deze theorie juist is. Drie vragen doen zich voor 1e. Zijn de feiten juist; 2e is de conclusie juist; 3e welke is de invloed van de recalcificeerende behandeling.

Aan het vraagstuk van de kalkstofwisseling bij tuberculose is in ons land gewerkt door N. Voorhoeve die in zijn dissertatie (1912) en verschillende artikelen in de Biochemische Zeitschrift de resultaten van zijn onderzoek mededeelt. Zeer terecht wijst hij erop, dat de genoemde Fransche onderzoekers slechts de kalkuitscheiding met de urine hebben nagegaan, terwijl deze slechts 10% bedraagt van de totale hoeveelheid uitgescheiden kalk (v. Noorden). Hij wijst verder op de talrijke factoren, die deze verhouding beinvloeden, waarvan hier slechts vermeld worde, dat overwegend plantaardige kost het zwaartepunt der uitscheiding naar den darm, overwegend dierlijke kost dit naar de nieren verschuift. Toch is het nog niet zeker, dat de urinekalk practisch geen beteekenis heeft. Mendel en Benedict vonden dat na intraveneuze injektie van $CaCl_2$ bij honden meer kalk door de nieren werd uitgescheiden, terwijl Clark in overeenstemming hiermee vond, dat bij konijnen na intraveneuze toediening van Ca-zouten het bloedkalkgehalte tijdelijk steeg.

Uit zijn tabellen blijkt echter bovendien al trekt hij de conclusies niet, dat de hoeveelheid kalk in de urine parallel gaat met het kalkgehalte van het bloed. De faeces kalk vertoont deze regelmaat niet. Misschien is dit de verklaren, doordat de peristaltiek veel tijd noodig heeft om de faeces naar buiten te bevorderen. Daar echter ook kalk geresorbeerd kan worden, al gaat dit ook langzaam en al is die hoeveelheid niet groot, zijn de verhoudingen hiervoor echter moeilijk te doorgronden. Indien de onderzoekingen van Mendel en Benedict en Clark zullen blijken juist te zijn, dan zou het niet onmogelijk zijn, dat de urinekalkuitscheiding toch waarde kreeg in zoo verre het de uitdrukking zou zijn van een toename der kalkmobilisatie („Ausschwemmung" zouden de Duitschers zeggen) of een vermeerderde kalkopname. Vooralsnog staan de biochemische onderzoekingen der Franschen echter op zeer losse schroeven.

Men heeft dan ook getracht deze decalcificatie langs anderen weg te bepalen en wel door de volledige kalkbalans voor den patient op te maken d. w. z. door nauwkeurig te bepalen hoeveel kalk iemand in zijn voedsel noodig heeft, opdat de uitgescheiden hoeveelheid kalk gelijk is aan de ingevoerde. Indien het lichaam meer kalk uitscheidt, zal er ook meer kalk ingevoerd moeten worden om geen nadeelig saldo op te leveren, m. a. w. de balans zal hooger zijn. Ott verkreeg bij zijn proeven bij 8 patienten een positieve balans waarbij dus meer kalk wordt ingevoerd dan uitgescheiden en het saldo dus door het lichaam wordt vastgehouden. Mayer vindt hedzelfde. Voorhoeve merkt hierbij op, dat Ott zijn patienten een kalkmestkuur gaf, daar de doses kalk zeer hoog waren ($4^1/_2$—6 gr. p d.), terwijl Mayer's patienten maagdarmstoornissen hadden.

Voorhoeve nu heeft zeer nauwkeurige proeven verricht bij zorgvuldig uitgezochte patienten. De hooge eischen, die hij stelde aan de deugdzaamheid der proefpersonen als zoodanig, heeft het hem echter onmogelijk gemaakt gedurende den tijd van vier jaren meer dan twee normale (twee der vier gezonden kregen gedurende den proef maagdarmstoornissen) en drie tuberculeuze menschen te onderzoeken. Bij het door hem toegepaste diëet waren de gezonde personen in evenwicht bij een inkomen van 2000 resp. 2300 mgr. Voor de tuberculoselijders waren de cijfers 2250 resp. 2500 en 2600. Voorhoeve trekt uit deze cijfers geen conclusies omdat het aantal onderzochten te klein is. Inderdaad heeft m. i. in het onderzoek van Voorhoeve de

kritiek haar doel wat voorbij geschoten. Immers dank zij de gestelde voorwaarden zijn slechts gevallen onderzocht bij welke de tuberculose al of niet tijdelijk tot rust is gekomen. Volgens de Fransche theorie verwachten wij de hoogste waarden in het z. n. praetuberculeuze stadium en gedurende of kort voor de acute poussées. Indien de uitkomsten van Voorhoeve op een grooter materiaal bevestigd worden, dan is het van het allergrootste belang om de kalkstofwisseling bij floride tuberculose nauwkeuriger na te gaan dan tot nu toe gebeurd is, al zal de vraag of de ontkalking, indien deze aanwezig is, de ziekte voorafgaat en het terrein voor haar voorbereidt, dan wel dat zij een gevolg is der ziekte, zeer moeilijk zijn op te lossen. Te meer daar wij hier met meerdere factoren hebben te maken. Niet slechts is van invloed een kalkdeficit, maar ook het gehalte aan kalk in het bloed en den vorm waarin dit aanwezig is. Door Rona en Takahashi is aangetoond, dat in het normale bloed 25 à 35% der totale kalk gebonden aanwezig is, terwijl de rest geïoniseerd is. Door Meysenbug, Mc. Cann e. a. is gevonden dat bij tetanie een ziekte, waarbij het kalkgehalte in het bloed sterk gedaald is (Mac Collum en Voegtlin) alsmede bij rachitis de verhouding tusschen geïoniseerde en gebonden kalk gelijk is aan die bij den gezonde. Het is dus wel waarschijnlijk, dat ook bij andere wisselingen in den bloedkalkspiegel deze verhouding gelijk blijft. Van meer belang is voor ons het gehalte aan bloedkalk, want indien dit beteekenis heeft voor de ontwikkeling van de tuberculose, zouden wij actief kunnen ingrijpen, als wij den bloedkalkspiegel konden beinvloeden.

Hiermee is echter in 't geheel niet gezegd, dat kalkwerking parallel gaat met het kalkgehalte van het bloed. Meyer en Gottlieb zagen hun proefdieren (konijnen?) na onderhuidsche inspuiting van 0.3—0.4 gr. $CaCl_2$ per K. G. lichaamsgewicht dood gaan binnen enkele dagen onder verschijnselen van centrale verlammingen, dus op een tijdstip, dat de concentratie in het bloed reeds lang normaal is. Ook uit de proeven van Heubner en Rona blijkt dit duidelijk. In sommige gevallen traden de eerst vergiftigingsverschijnselen eerst meerdere uren na de kalktoedining op. Bovendien bestond geenerlei waarneembaar verband tusschen den bloedkalkspiegel en den graad der vergiftiging. Ook bij de tetaniebehandeling treedt verbetering op na toevoer van kalk per os, dus op een wijze die als regel geen noemenswaardige verhooging van het kalkgehalte van het

bloed geeft. Daarbij merken Heubner en Rona nog op, dat bij hun katten de normale waarden schommelden tusschen 14 en 20 mgr CaO in 100 cc. seerum. Een verhooging van 30–50% kan bij een dergelijke veranderlijkheid van de normale waarde van geen groote beteekenis zijn. Veel resultaten der kalkwerking zullen dus afhankelijk gesteld moeten worden van de lokale werking van het calcium in de organen, terwijl andere werkingen verklaard kunnen worden door de verhooging van de bloedkalk (hartarythmieën enz).

Systematische onderzoekingen over het gehalte aan kalk van het bloed bij verschillende ziekten zijn tot nu toe weinig verricht. Zekerheid omtrent een verlaagden bloedkalkspiegel bezitten wij slechts bij de tetanie. Voor de tuberculose zijn door Stheeman enkele weinig bewijzende opgaven gedaan. Zijn onderzoek was ook niet speciaal op dit onderwerp gericht. Ook Voorhoeve geeft enkele gevallen, maar door zijn verouderde methode zijn zijn uitkomsten niet te vergelijken met die der latere onderzoekingen. Lyman vond in de enkele onderzochte gevallen normale waarden, evenzoo Halverson, Mohler en Bergein, die 30 tuberculeuze patienten hierop speciaal onderzochten.

Zeer veel is daarentegen onderzocht op welke wijze het bloedkalkgehalte te beeinvloeden is. De toediening van calcium aan het organisme is langs verschillende wegen mogelijk. Men is het er tegenwoordig wel algemeen over eens, dat door orale toediening de bloedkalk maar zeer moeilijk te beinvloeden is. Naarmate de methode van kalkbepaling nauwkeuriger werd, werden de resultaten na kalkrijke voeding minder duidelijk. Voorhoeve zag na toediening van 2727 mgr. CaO per dag in den vorm van 15 gr. lactas calcicus of 7.5 gr. $CaCl_2$ bij 11 mannelijke patienten in 9 gevallen een positieve reactie, bij kleinere hoeveelheden (3 gr. lactas calcicus per dag = 545 mgr. CaO) bij 10 patienten één maal. Een vermindering van de bloedkalk werd niet gevonden. In enkele gevallen ging na eenigen tijd voortgezetten kalktoevoer de verhooging weer tot het normale terug, in andere gevallen hield de verhooging nog geruimen tijd (tot 19 dagen toe) aan na staking der extrakalkgiften. De methode der kalkbepaling die Voorhoeve bij zijn proeven toepastte, houdt zeker geen stand tegen de erop uitgeoefende kritiek (vgl. o. a. Jansen). Toch meen ik dat haar als vergelijkende methode niet alle rechten ontzegd mogen

worden, daar de met haar bereikte resultaten zeer standvastig zijn: onder dezelfde voorwaarden loopen bij eenzelfde patient de waarden voor de bloedkalk weinig of niet uiteen. Een relatieve waarden kunnen zijn bepalingen dan ook niet ontzegd worden. Daarentegen hebben de absolute waarden geenerlei beteekenis, daar deze vier tot vijf maal hooger liggen dan de langs zuiver chemischen weg gevonden getallen. Clark zag het calciumgehalte van het bloed niet stijgen in zijn dierproeven. Van andere onderzoekers zij hier nog vermeld Goitein, die bij konijnen vond, dat een Ca-rijk dieet Ca-retentie gaf, een dieet dat matige hoeveelheden Ca bevatte gaf Ca-evenwicht, terwijl een Ca-arm-dieet ook Ca-verlies beteekende voor het organisme. Hiertegenover staat, dat Boekelman en Staal althans in de urine minder Ca vonden bij een dieet, dat rijk was aan Ca, dan bij een dieet dat weinig Ca bevatte, Givens vindt echter geen retentie bij Ca-arme voeding. Patterson vond het gehalte van de bloedasch na Ca-arm-dieet normaal. In de beenderen vond hij echter minder kalk, zoodat hij deze als een reservoir beschouwde voor det kalkgehalte van het bloed. Voor enkele jaren hebben Heubner en Rona het vraagstuk van de beinvloeding van het bloedkalkgehalte door toediening van kalk nog eens uitvoerig bestudeerd. Als proefdieren gebruikten zij katten, die op verschillende wijzen met kalk behandeld werden. Zonder verder op de techniek hunner proeven in te gaan, wil ik hier slechts hun resultaten vermelden. Uit hun proeven bleek, dat parenterale toediening van groote hoeveelheden kalk (subletate doses) de bloedkalk deed stijgen. Het sterkst was deze stijging na intraveveuze of intratracheale injecties en wel tot het 2- tot 3- voudige van de norm. Deze sterke verhooging houdt echter slechts kort aan: na 2 uur ongeveer is de aanvangswaarde weer bereikt. Na subcutane injecties houdt de verhooging 4—5 uur aan, is echter veel minder hoog. Een dergelijke verhooging (30—40%) kan echter ook bereikt worden, door de dieren kalk te laten inhaleeren door middel van een verstuifapparaat van Spieß-Dräger. De duur der verhooging is wel korter als na onderhuidsche inspuitingen, daarentegen worden geen onaangename lokale werkingen opgewekt bij de inademing, werkingen die de geregelde onderhuidsche toediening van kalk onmogelijk maken. Na hetgeen boven reeds gezegd is over de beteckenis van de bloedkalk voor de kalkwerking is het duidelijk dat de lagere kalkwaarde in het bloed niet een zoo groot be-

zwaar is. Zeer waarschijnlijk is het echter, dat wij in de inademing een methode van kalktoediening bezitten, die ons in staat stelt om zonder onaangename nevenwerkingen groote hoeveelheden kalk snel in het lichaam te doen opnemen. Mijn onderzoek kan opgevat worden als een poging om deze methode in de kliniek ingang te doen vinden. Men zij echter bescheiden in zijne verwachtingen en bedenke, dat bij de tetanie, een ziekte waar met zekerheid een verlaging van de hoeveelheid kalk in bloed en weefsels is aangetoond, de inwendige toediening van kalk groote lauweren heeft geoogst.

Litteratuur.

Rössle, Zur Siliciumbehandlung der Tuberkulose, Münch. Med. Woch. 1914.
Rössle, Über die Tuberkulose der Staubarbeiter, im besonderen im Porzellangewerbe, Brauer's Beiträge u. s. w., Bd. 47, 2, 1921.
Kahle, Über die Beziehung des Pancreas zum Kieselsäurestoffwechsel und Versuche über ther. Beeinflussung experimenteller Meerschweinchentuberkulose durch Kieselsäuredarreichung, Brauer's Beiträge u. s. w., Bd. 47, 2, 1921.
Kobert, Über kieselsäurehaltige Heilmittel insbesondere bei Tuberkulose, 2e Aufl. 1918.
Kühn, Neue Probleme in der Behandlung der Lungentuberkulose mit besonderer Berücksichtigung der Kieselsäurefrage, Zeitschr. f. Tub., Bd. 32, 1920. (Vgl. ook Kühn, Ther. Monatsh. 1919 en Münch. Med. W. 1920.)
Kesseler, Zur Frage der Kieselsäuretherapie bei Lungentuberkulose, Deutsche med. Woch. 1920.
Hellwig, gec. naar Kobert, l. c.
Sergent, Études cliniques sur la Tuberculose, 1920.
N. Voorhoewe, Bijdrage tot de kennis der kalkstofwisseling, Diss. 1912.
N. Voorhoewe, Beiträge zum Kalkstoffwechsel, Bioch. Zeitschr. Bd. 30, 1910 en 32, 1911.
Mendel en Benedict, gec. naar Voorhoewe, l. c.
Clark, Effects of the hypodermic and oral administration of Calciumsalts on the calciumcontent of rabbitblood, Journ. of Biol. Chem. 1920, Bd. 43, I.
Ott, Zur Kenntnis des Stoffwechsels der Mineralbestandteile beim Phtisiker, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 50, 1903.
Mayer, Beiträge zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels der Phtisiker, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 90.
Rona en Takahashi, Über das Verhalten des Calciums im Serum u. s. w. Bioch. Zeitschrift 31, 1911.
Meysenbug, Pappenheimer, Zucker en Murray, The diffusible calcium of the bloodserum, J. of biol. Chem., Bd. 47, 1921.
Meysenbug en Mc. Cann, t. z. p.
Meyer en Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, 1914.
Heubner en Rona, Über den Kalkgehalt des Blutes bei kalkbehandelten Katzen, Bioch. Zeitschr. 93, 1919.
Stheemann, Het stigma der kalkarmoede, Ned. Tijdschr. v. Gen. 1920, I.
Stheemann, De waarde von het bloenderzoek voor de beöordeeling der kalkstofwisseling, Ned. Tijdschr. v. Gen. 1920, I.
Lyman, The calciumcontent of the human blood, J. of biol. Chem. Bd. 30, 1917.
Halverson, Mohler en Bergein, Calcium in the blood in Tuberculosis, J. Am. med. Ass., 1917, Bd. 68, II.
Jansen, Kalkstudien an Menschen, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 101, 1918.
Goitein, Gec. naar Givens, l. c.
Boekelmanen Staal, Gec. naar Givens, l. c.
Patterson, Gec. naar Givens, l. c.
Givens, The effect of diets poor in calcium, J. of biol. Chem. Bd. 31, 1917.

Slotbeschouwingen.

Op grond van de bestudeering van de bestaande litteratuur en van mijn eigen onderzoekingen over het voorkomen van tuberculose bij kalkarbeiders meen ik te kunnen bevestigen, dat het samengaan van tuberculose en geregelde kalkinademing tot de zeldzaamheden behoort. En al zijn de gevallen van z. n. genezen tuberculose onder kalkarbeiders niet streng wetenschappelijk gestaafd, aan den „indruk" van een gunstige werking kan ik mij niet onttrekken. De experimenten, die deze indruk moesten overvoeren naar het terrein der feiten, hebben echter niet het gehoopte resultaat opgeleverd. Bewezen is slechts, dat bij voorzichtige doseering de kalkstofinademing geen kwaad doet bij de longtuberculose der proefdieren. De tuberculose der proefdieren verschilt echter heel sterk van de tuberculose der menschen. Hier de chronische tuberculose van een enkel orgaan met name de longen, met als bodem een ten deele geïmmuniseerd, althans allergisch reageerend organisme, bij de proefdieren de algemeene miliairtuberculose van een nog maagdelijk orgaan of organisme. Een behandeling, die bij deze acute vorm mislukt, hoeft dit nog niet bij de tuberculose der menschen te doen. Een systematische behandeling der longtuberculose met kalk is vooral in Frankrijk op grootere schaal doorgevoerd. Ferrier en Sergent hebben een systeem van behandeling ontwikkeld, dat ten doel heeft kalk aan het organisme toe te voeren. Deze „cure de récalcification", welke consequent op een groot materiaal is toegepast, levert echter niet die objectieve resultaten op, die ons van haar goede werking kunnen overtuigen. Hier staat echter tegenover de subjectieve indruk van een groote groep van vooraanstaande medici, die meenen goede resultaten te zien van deze behandeling, die

dikwijls zelfs geheel poliklinisch wordt doorgevoerd, zoodat de resultaten niet aan andere therapeutische maatregelen kunnen worden toegeschreven.

Nu bestaat de „cure de récalcification" naast andere voorschriften voornl. in een bevorderen der resorptie van de kalk in den darm. Uit de onderzoekingen over de kalkstofofwisseling en kalkresorptie hebben wij gezien, dat wij een veel krachtigere en intensievere kalkwerking kunnen verkrijgen door parenterale toediening van kalk, met name door intraveneuze of intratracheale inspuitingen, en door inademing. De eerste beide methoden hebben evenals de onderhuidsche inspuitingen het nadeel der onaangename bijwerkingen en zijn bovendien uit technische gronden weinig geschikt voor een systematische behandeling. De intraveneuze inspuitingen zijn wel toegepast (Mandl, Clark, Mendel e. a.) echter steeds met symptomatische bedoelingen. De inademing daarentegen, hetzij van fijn kalkstof, hetzij van een vernevelde oplossing, biedt echter geenerlei bezwaar en verbindt een intensieve kalkwerking aan een gemakkelijke dispensatievorm.

Ook de bestudeering van de werking van fijne stofdeeltjes op het longweefsel, bevestigd onze vermoedens. Steeds meer blijkt toch, dat de tuberculose de stoflong niet zoo vaak compliceert als aanvankelijk vermoed werd. En in den laatsten tijd gaan steeds meer stemmen op, die beweren, dat de tuberculose gunstig beïnvloed wordt door de chronische „pneumonitis" en dat juist bij de pneumokoniose de tuberculose een uiterst langzaam en goedaardig verloop vertoont (Bäumler, Jarvis.).

In de kalkinademing bezitten wij dus een methode om langs eenvoudigen weg belangrijke hoeveelheden kalk in het organisme te doen opnemen, zonder schadelijke of onaangename bijwerkingen en tevens de genezende bindweefselvorming in de longen te bevorderen. Op grond van bovenstaande beschouwingen meen ik dan ook, dat de inademing van kalkstof een ongevaarlijk middel is, dat in den strijd tegen de tuberculose niet onbeproefd mag gelaten worden.

STELLINGEN

I.

Van overheidswege worde bevorderd de oprichting van een Centraal Instituut voor Tuberculoseonderzoek.

II.

Bij de anaemia pseudoleucaemica infantum kan de genezing door een bloedtransfusie zeer bevorderd worden.

III.

Alle vormen van urobilinurie kunnen door de entero-hepatogene theorie verklaard worden.

IV.

Het symptoom van Korányi (D. med. W. 1918, 7.169) is een belangrijke aanwinst voor de diagnostiek der long-tuberculose.

V.

Bij levensgevaarlijke maagbloedingen is spoedoperatie aangewezen.

VI.

Dat de veranderingen in het reticulo-endotheliale systeem een primaire rol spelen in de aetiologie van enkele bloedziekten, is niet bewezen.

VII.

Voor een goede dieptetherapie is een nauwkeurige doseering der Röntgen-stralen een eerste vereischte.

VIII.

Behalve de „crises noires" der maag kunnen bij tabes dorsalis ook rectale crises voorkomen, die met profuse bloedingen gepaard gaan, zonder dat het slijmvlies van het ectum ulceratie of erosies vertoont.

IX.

In verband met de ongevallenwet is het van belang te weten, dat de syringomyelie na een trauma manifest kan worden.